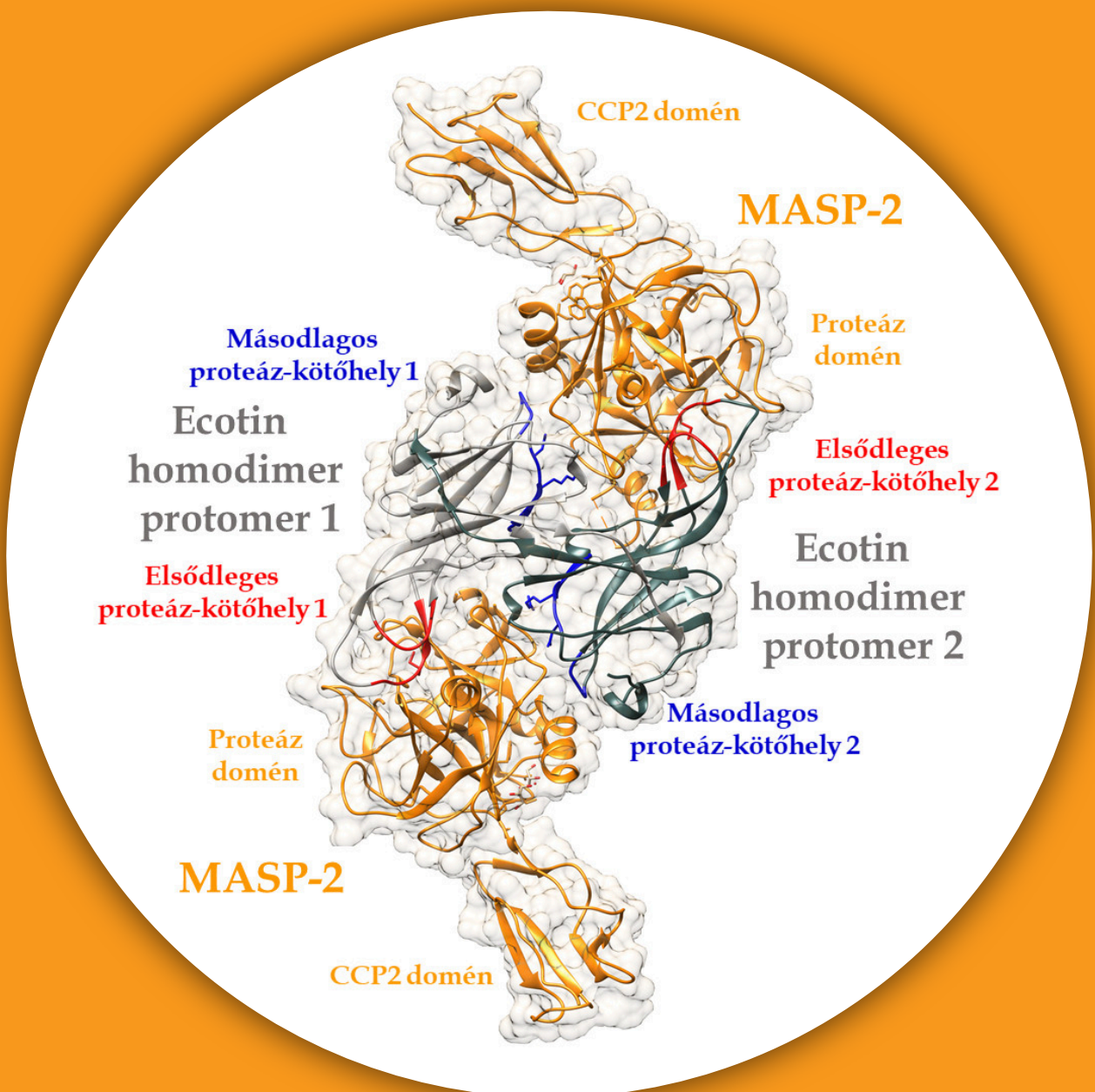


# BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XLVI. évfolyam 4. szám

2022. december



# BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

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

Főszerkesztő:

Szűcs Mária  
szucs.maria@brc.hu

Rovatvezetők:

Nyitray László (PhD disszertációk bemutatása) és  
Sarkadi Balázs (Áttekintő közlemények)

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter  
berdipeter@gmail.com

**XLVI. ÉVFOLYAM 4. SZÁM**

**2022. december**

## TARTALOMJEGYZÉK

*Címlapkép: Az ábrán egy különleges felépítésű és működésű, bakteriális eredetű, homodimer szerin proteínáz inhibitor, az Ecotin (E. coli tripszin inhibitor, szürke színnel) látható két humán immunrendszeri MASP-2 (Mannán-kötő lektin-asszociált szerin proteáz-2, narancsszínnel jelzett) enzimmel alkotott komplexben. Mind a két enzimmolekula kölcsönhatásba kerül mind a két ecotin alegységgel, egyikkel egy elsődleges (piros), a másikkal egy másodlagos (kék) kötőhelyen keresztül. Ezáltal mindkét enzim egyfajta „harapófogóba” kerül. Az elsődleges kötőhely az enzim szubsztrátkötő árkát foglalja el, egy, a szerin proteáz inhibitorok körében általánosan elterjedt „kanonikus hurkon” keresztül. A másodlagos kötőhely azonban ecotin specialitás, amely ellenanyagokra emlékeztető kölcsönhatást biztosít. (Lásd Gál Péter és Pál Gábor írását, 4. oldal)*

### AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Gál Péter és Pál Gábor: Immunológiai felfedezések és gyógyszerfejlesztés, „harapós” enzimekre evolváló „szájkosarakkal” ..... 4.

### HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

Csikász-Nagy Attila: Rendszerbiológia – szimulációktól a kísérletekig ..... 25.

### REVIEW

Hajdu Tamás és Pap Ildikó: Gondolatok a 2022-es orvosi-élettani Nobel-díj margójára ..... 33.

Kele Péter: Biokompatibilis legózás – kémiai Nobel-díj 2022 ..... 39.

### ÁTTEKINTŐ KÖZLEMÉNYEK AZ MBKE TAGJAINAK TOLLÁBÓL

Felhívás ..... 46.

### PHD DISSZERTÁCIÓK BEMUTATÁSA

Beharangozó ..... 47.

Kovács Kristóf György: A 2-es típusú komplementreceptor (CR2, CD21) a B-sejt receptor (BCR) gátló koreceptora emberi B-sejteken ..... 49.

### KONFERENCIA FELHÍVÁS

Hungarian Molecular Life Sciences, Eger ..... 55.

47th FEBS Congress, Tours, France ..... 56.

## **KONFERENCIA BESZÁMOLÓK**

FEBS Advanced Lecture Course: 4th Danube Conference On Epigenetics ..... 58.

## **AKTUALITÁSOK**

Márton napi beszélgetés újbórral mellett a 80 éves Prof. Gráf Lászlóval ..... 62.

Prof. Hudecz Ferenc köszöntése 70. születésnapja alkalmából ..... 70.

Prof. Penke Botond 80 éves ..... 77.

## **FELHIVÁSOK**

A 2022. évi kiemelkedő cikkek listájának beküldése ..... 82.

Alapítvány a Tudományos Szemészetért pályázata ..... 83.

## **NEKROLÓG**

Elhunyt Keszthelyi Lajos akadémikus ..... 84.

## **HIRDETÉS**

Mutáns K-Ras onkogént kifejező humán daganatok célzott terápiájának kifejlesztése című pályázati támogatás elnyerése ..... 86.



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

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület  
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.  
<http://www.mbkegy.hu>

Felelős kiadó Dr. Buday László

Az engedély száma III/SZI/397/1977

HU ISSN 2060 8152 (Online) | HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

## IMMUNOLÓGIAI FELFEDEZÉSEK ÉS GYÓGYSZERFEJLESZTÉS, „HARAPÓS” ENZIMEKRE EVOLVÁLT „SZÁJKOSARAKKAL”

**Gál Péter<sup>1</sup> és Pál Gábor<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet**

**e-mail: [gal.peter@ttk.hu](mailto:gal.peter@ttk.hu)**

**<sup>2</sup>Eötvös Loránd Tudományegyetem, Biokémiai Tanszék**

**e-mail: [gabor.pal@ttk.elte.hu](mailto:gabor.pal@ttk.elte.hu)**

Mindenekelőtt köszönjük a Biokémia folyóirat felkérését, hogy az Akadémiai Díj kitüntetettjeként egyfajta áttekintést adjunk közös kutatómunkánk eddigi eredményeiről. Tudományos együttműködésünk csaknem 20 évet ölel fel, amelynek során számos rendkívül izgalmas alapkutatási felfedezést tettünk. Ezek egy része új terápiás lehetőségeket is nyitott, ezért - egyetemi biztatásra - megalapítottuk az EvoVeritas céget. A cégben emberi fehérje alapú gyógyszer hatóanyagokat fejlesztünk olyan humán proteázok gátlására, amelyek szabályozatlan működése súlyos betegségekhez vezet.

Egyikünk, a vegyész végzettségű Gál Péter az 1980-as évtized vége óta kutatja a komplementrendszer molekuláris működési mechanizmusait. A kutatás a Závodszy Péter akadémikus által alapított Szerkezeti Biofizika kutatócsoportban kezdődött az MTA Enzimológiai Intézetében. A jelenleg az ELKH Természettudományi Kutatóközpontban működő csoportot ma már Gál Péter vezeti. Az Oxfordi Egyetemen és a Los Angeles-i Kaliforniai Egyetemen folytatott tanulmányútajait követően Péter elsőként oldotta meg számos humán immunrendszeri proteáz rekombináns előállítását, így elsőként tudta vizsgálni azok molekuláris szintű működési mechanizmusát.

Másikunk, a biológus végzettségű Pál Gábor azidőben még egyetemi hallgatóként csatlakozott a Gráf László akadémikus vezette ELTE Biokémiai Tanszékhez, ahol bekapcsolódott a szerin proteázok irányított mutagenézis alapú fehérjemérnöki vizsgálatába. Ennek során rábukkant a coli baktériumnak egy olyan fehérjéjére, amely együtt izolálódott a rekombinánsan termelt zimogén proteázokkal. Doktori disszertációja témája már ennek a proteáz inhibitor fehérjének, az ecotinnak a vizsgálatáról szólt. Ez a felfedezés egyben elindította a Biokémiai Tanszéken a proteáz inhibitorok működési mechanizmusának kutatását is. A PhD fokozat megszerzését követően Gábor külföldi tanulmányútja a világ egyik vezető gyógyszerfejlesztő cégébe, a Genentech Fehérjemérnöki Intézetébe vezetett. Itt sajátította el az irányított fehérjeevolúció tudományát, amelyet 2002-ben hazatérve meghonosított Magyarországon,

megalapítva az Irányított Fehérjeevolúció Kutatócsoportot.

Amikor Péter egy érdekes kutatási probléma kapcsán együttműködést ajánlott fel Gábornak, még maguk sem gondolták, hogy milyen izgalmas, messzire vezető, sikerekben gazdag szakmai kalandra vállalkoznak. A sikereikben nagy szerepe volt komplementer szaktudásuknak az immunológia, az enzimológia, a proteázok, a proteáz inhibitorok és az irányított evolúció területein. Nos, ezek után ismerkedjünk meg kutatásaik fő célpontjaival, a proteázokkal.

A proteázok olyan enzimek, amelyek katalizálják a peptidkötés hidrolízisét, mintegy „elharapva” a fehérjeláncot. Szinte minden életfolyamat fontos szereplője, a táplálék megemésztésétől, az egyedfejlődésen keresztül az immunvédekezésig és a memória kialakulásáig. A legalacsonyabb specifitású proteázok, mint például a hasnyálmirigy emésztőenzimek, olyan sok helyen „harapják el” a fehérjeláncot, hogy az így keletkező kis peptidok már felszívódhatnak a tápcsatornából. A legspecifikusabb tripszinszerű proteázok, mint a véralvadás enzimek ezzel szemben csak néhány fehérje 1-2 peptidkötését hasítják el. A humán genom kb. 560 proteázot kódol. A proteázokat katalitikus mechanizmusuk alapján osztályokba sorolják: a szerin (178), cisztein (148) és a metallo (186) proteáz osztályok a legnépesebbek. A proteázok szabályozott működése a szervezet egészségének elengedhetetlen feltétele, túl- vagy alulműködésük betegségek kialakulásához és/vagy súlyosbodásához vezet. A betegségek és proteázaink további kapcsolódási pontját jelenti, hogy egyes vírusok a saját proteázaink működése révén fertőznek meg bennünket, amint azt később látni fogjuk. Mindezek alapján nyilvánvalóan létfontosságú, hogy a lehető legpontosabban feltárjuk az egyes proteázok élettani szerepét, és adott esetben rendelkezünk olyan specifikus gátlószerekkel, amelyekkel egy-egy proteáz aktivitását szelektíven blokkolni tudjuk.

A vérben a szerin proteázok dominálnak, ilyen, egymással evolúciós rokonságban álló enzimek alkotják a három alapvető élettani jelentőségű kaskádrendszert: a véralvadást, a fibrinolízist és a komplementrendszert, mely utóbbi áll a kutatásaink középpontjában. A komplementrendszer a veleszületett (vagy másnéven természetes) immunrendszer része [1]. Lenyűgöző, hogy ez a kb. 40 fehérje alkotta hálózat önmagában is képes olyan összetett funkciókra, mint amilyenekre a sejtes és humorális elemeken alapuló teljes immunrendszer: felismeri és megjelöli a nem saját, vagy veszélyesen megváltozott saját struktúrákat (pl. vírusok, baktériumsejtek, sérült vagy megváltozott saját

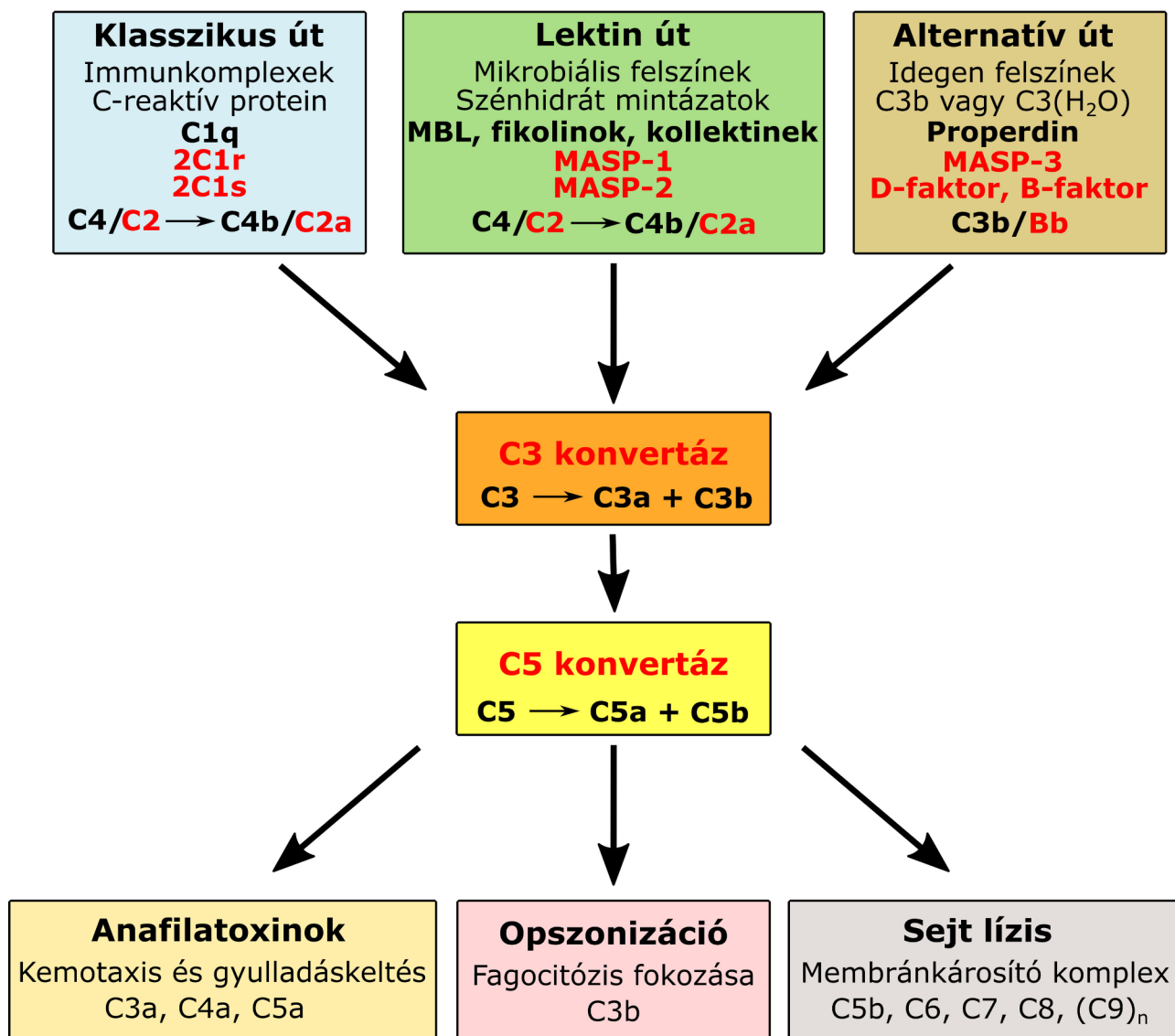
sejtek) és képes ezeket elpusztítani, illetve eliminálni (1. ábra). A komplementrendszer ugyanakkor együttműködik az immunrendszer sejtjes elemeivel (fehérvérsejtekkel, endotél sejtekkel), és számos ponton kapcsolódik az adaptív immunitáshoz is. A komplementrendszer alapállapotban szinte inaktív zimogén proteázai kaszkádokat alkotnak: a veszélyszignál hatására a kaszkád első zimogén állapotú tagja konformációváltozás által, mintegy felébredve, részleges aktivitásra tesz szert. Egy ilyen zimogén forma képes egyetlen jól célzott „ébresztő harapással” (tehát limitált proteolízissel) aktiválni egy másik zimogént. Az ezáltal teljes aktivitásúvá váló komponensek szintén limitált proteolízissel, de növelt hatékonysággal aktiválják a kaszkád soron következő komponenseit. Mivel egyetlen aktív proteáz molekula több zimogén proteáz molekulát aktivál, a kezdetben szerény aktivációs jel a kaszkád végére nagymértékben felerősödik, rengeteg aktív proteáz jelenik meg. A proteázok mellett a komplementrendszer egyéb esszenciális, nem enzimátikus fehérjekomponenseket is tartalmaz. Ezek közül a mintázatfelismerő molekulák szelektíven kötődnek bizonyos vészjelként szolgáló molekuláris mintázatokhoz, és ezáltal biztosítják, hogy a fizikailag hozzájuk kapcsolt zimogén proteázok a veszélyt jelentő struktúrák felszínén aktiválódjanak. A proteázok aktiválódása révén olyan tioészter tartalmú nem enzimátikus komponensek (C4 és C3) is hasításra kerülnek, amelyek a felszínre kerülő, rövid életidejű reaktív tioészterük révén kovalensen kötődnek az aktiválódásuk helyének szűk környezetében lévő felszínre. Ezek egyrészt megjelölik a falósejtek számára a bekebelezendő sejteket/struktúrákat, másrészt olyan enzimkomplexek alapjait képezik, amelyek végső soron elindítják a szintén nem enzimátikus fehérjékből álló membránkárosító komplex kialakulását, amely a megtámadott sejteket mintegy meglékelve, a sejtmembránban csatornákat képez. A komplementrendszer a már említett „hergelő” mechanizmusok ellensúlyozására „csitító”, negatív szabályozó fehérjéket is tartalmaz, amelyek – megfelelő szabályozás esetén – megvédik a saját ép szöveteinket, így a komplementrendszer támadása a veszélyes struktúrákra összpontosul.

A komplementrendszer három útvonalon, a klasszikus, a lektin és az alternatív úton aktiválódhat. A klasszikus és a lektin út sok vonatkozásban hasonló [2]. Mindkét útvonal kezdeti lépésében mintázatfelismerő molekulák kapcsolódnak a veszélyes struktúrákhoz, és a kapcsolódás után aktiválódnak a velük komplexben lévő szerin proteázok.

A klasszikus út az elsőként felfedezett útvonal. Felismerő molekulája, a C1q

(számos más struktúra mellett) kötődik a B-sejtes adaptív immunválasz során termelődő IgM és IgG molekulák antigénkötésekor kialakuló, vészjelként szolgáló immunkomplexekhez.

## A komplementrendszer



**1. ábra. A komplementrendszer sematikus diagramja.** A komplementrendszer egy proteolitikus kaszkárendszer, amely kb. 40 fehérjemolekulából áll. Az ábrán csak a legfontosabb komponenseket tüntettük fel. A rendszer három útvonalon, a klasszikus, a lektin és az alternatív úton aktiválódik különböző vészjelek hatására. Mindhárom út a komplementaktiválás központi eseményéhez, a C3 komponens hasításához vezet, az adott útvonalon kialakuló C3-konvertáz komplex által. A klasszikus és a lektin út ugyanazt a konvertáz komplexet (C4bC2a) alakítja ki. Az alternatív út C3-konvertáza a C3bBb. Ha egy felszínen a C3b lerakódása elér egy bizonyos sűrűséget, akkor a konvertázok szubsztrát specifikitása megváltozik és a C5 komponens kezdik el hasítani. Ezzel beindul a komplement aktiválás terminális útja, amely a membránkárosító komplex (C5b-9) kialakulásához vezet. A megtámadott sejtek integritása megszűnik, lízis következtében elpusztulnak. A megtámadott sejtek felszínére lerakódó komplement komponensek (opszonizáció) elősegítik a fagocitózist. A proteolitikus kaszkád aktiválódása során oldatfázisba kerülő kisebb fragmentumok (anafilatoxinok) gyulladást keltenek. Az ábrán a proteázokat piros színnel jelöltük.

A klasszikus út aktiválódásáról, jóllehet még nem minden részlet tisztázott, annyit biztosan tudunk, hogy egy C1q fehérjéhez két C1r és két C1s molekula kapcsolódik. A klasszikus út első enzimatis lépése a zimogén C1r autoaktiválódása, amelyet az aktív C1r általi zimogén C1s aktiválása követ. Az aktív C1s hasítja a C4 fehérjét, majd a tioészteren keresztül felszínre rögzülő C4b-hez kötődő C2 proenzimet, létrehozva a C4bC2a összetételű, C3 aktiváló, ún. C3-konvertáz enzimkomplexet.

A klasszikus út korai, huszadik század eleji felfedezése éppen annak köszönhető, hogy ez a kötődés sejtpusztító funkciókkal látja el az említett immunoglobulinokat, ezáltal mintegy kiegészítve, komplementálva az ellenanyag-alapú immunválaszt. Ma már tudjuk, hogy a komplementrendszernek három ága van, és ez a kiegészítő szerep csak a klasszikus útra érvényes, tehát a „komplement” kifejezés a rendszer egészének vonatkozásában inkább félrevezető. Kiváló példa ennek alátámasztására a lektin út aktiválódási mechanizmusa, amelynek esetében a mintázatfelismerő molekulák közvetlenül kapcsolódnak a patogén baktériumok felszínén lévő szénhidrát mintázatokhoz. A lektin út ezért a fertőzések elleni védekezés első vonalát képviseli, a patogének behatolásakor azonnal, jóval a specifikus antitestek képződése előtt működésbe lép.

A lektin úton számos mintázatfelismerő molekula ismert: mannóz-kötő lektin (MBL), fikolinok (H-, L- és M-fikolin), és kollektinek (CL-K1, CL-L1); amelyekhez háromféle MBL-asszociált szerin proteáz (MASP) kapcsolódhat: MASP-1, MASP-2 és MASP-3 (elnevezésükkor a mintázatfelismerő molekulák közül még csak az MBL volt ismert). A lektin út aktiválódása a klasszikus úton megismerttel azonos felépítésű C3-konvertázt eredményez. Ugyanakkor, az egyes MASP enzimek kapcsán végzett első *in vitro* kísérletek alapján évtizedekig egy lényegileg hibás aktiválódási mechanizmus került elfogadásra. Kutatócsoportjaink együttműködésének első fontos eredménye a lektin út valós aktiválódási mechanizmusának feltárása volt.

A MASP-2-t felfedező dán kutatók kimutatták, hogy a MASP-2 képes autoaktiválódni és hasítja a C2 és C4 komponenseket [3]. Kézenfekvőnek látszott tehát, hogy a felismerőmolekula aktivációs felszínre történő kötődése után a vele eleve asszociált MASP-2 autoaktiválódik és kialakítja a C4bC2a komplexet, egyéb proteáz közreműködését nem igényelve. Ezt a mechanizmust *in vitro* rekonstruált MBL:MASP-2 komplexekkel igazolták is. Ezek alapján évtizedekig az volt a konszenzus az irodalomban, hogy a MASP-2 az élő



szervezetekben is autonóm módon, önmagában képes beindítani a lektin utat. Ami azonban megválaszolatlan kérdés maradt, és felkeltette a figyelmünket, hogy a modell nem tisztázta sem a MASP-1, sem a MASP-3 szerepét (utóbbira később térünk ki). A vérben több mint 20-szor annyi MASP-1 (143 nM) van, mint MASP-2 (6 nM), és *in vitro* kísérletek alapján a MASP-1 nagy hatékonysággal autoaktiválódik. A MASP-1 szintén képes C2-t hasítani, C4-et azonban nem, ezért önmagában nem képes C3-konvertázt létrehozni. A korábbi modell ezek alapján azt feltételezte, hogy a MASP-1 a C2 hasítás révén egyfajta nélkülözhető segédszereplő. Számunkra világos volt azonban, hogy egy valóban megbízható modell felállításához a MASP-1 és a MASP-2 egyedi élettani szerepeit fiziológias környezetükben, azaz a vérben, a plazmában vagy normál humán szérumban kellene tanulmányozni. Ennek legcélszerűbb módja szelektív MASP-1 és MASP-2 inhibitorok alkalmazása lett volna, de a természetből nem voltak elérhetőek (és ma sincsenek) ilyen inhibitorok. Az ezirányú kutatások ezért elakadtak.

A kutatásoknak Pál Gábor hazajövele, és az új kollaboráció elindítása adott új lendületet. Arra a kérdésre, hogy vajon lehetséges-e szelektív MASP-1 és MASP-2 inhibitorokat alkotni, Gábor azt válaszolta, hogy ez minden bizonnyal nagy kihívás, hiszen a vérben tucatjával vannak egymással rokon, funkcionálisan hasonló, sőt átfedő specifitású tripszinszerű enzimek. Mivel ezek „harapásnyoma” hasonló, egy olyan gátlószer, amely „szájkosárként” jól illeszkedik az egyikre, megeshet, hogy a másakra is illeszkedni fog. Ugyanakkor, ha egyáltalán létrehozhatók ilyen „szelektív szájkosárként” működő gátlószer, akkor erre a lehető legjobb tudományos megközelítés az irányított fehérjeevolúció. Ezért a Gábor által frissen alapított Irányított Fehérjeevolúciós Kutatócsoportban, az általa meghonosított fágbemutató módszerrel elindult idehaza az első irányított evolúciós fehérjemérnöki kutatás.

Az irányított fehérjeevolúció egy roppant szellemes és párját ritkítóan hatékony alapkutatói és gyógyszerfejlesztési megközelítés. A fehérjék hosszú évmilliók alatt változnak a teljes élőlény evolúciójának keretében. A háttérben természetesen a kódoló DNS random mutációi és az egész élőlény, sőt, élőlények versengő populációi szintjén ható szelekció áll. Az élőlények szintjén kifejlődő új tulajdonságok mérhetetlenül összetett módon függenek össze az élőlény sokezer fehérjéjének változásaival. Élőlények nemesítésével ezért óriási kihívást jelent igény szerint megváltoztatott új fehérjékhez jutni. A fehérjék irányított evolúciója első ránézésre tehát praktikusnak lehetetlennek tűnt. Ebben ért el elsőként áttörést George P. Smith, aki 1985-ben elsőként hozott létre egy

reprodukálhatóan működő irányított fehérjeevolúciós eljárást, a fágbemutatást (phage display). 2018-ban három kutató, Frances H. Arnold, George P. Smith és Sir Gregory P. Winter kapta a kémiai Nobel-díjat az irányított fehérjeevolúció terén elért eredményeikért, közülük Smith a fágbemutatás megalkotásáért, amint arról beszámoltunk a Biokémia újság 2018. decemberi lapszámában [4].

Gábor ezt az eljárást sajátította el, sőt fejlesztette tovább a Genentech cégben. Az eljárás lényege, hogy a vizsgálandó fehérje génjét egy bakteriofág egyik burokfehérje génjéhez illesztik, ami által a vizsgálandó fehérje a vírusrészecske felszínén az adott burokfehérjével összeépülve „bemutatásra kerül”. A fehérje és az azt kódoló gén a vírus által fizikailag össze lesz kapcsolva. Az ELTE laborban a vizsgált fehérje génjének irányított kombinatorikus mutagenézisével többmilliárdnyi eltérő génváltozatot hozunk létre, amelyek mindegyike fizikailag össze van kapcsolva az általa kódolt fehérjeváltozattal. A mutációk helyét, számát, jellegét tetszés szerint tervezhetjük meg a vizsgált tudományos problémára szabottan. Ebből a hatalmas seregből szelektáljuk ki a számunkra előnyös tulajdonságú fehérjeváltozatokat hordozó fágokat, amelyeket baktériumsejtekben felszaporítunk, izolálunk, majd újrászelektálunk. Pár ilyen evolúciós kört követően már minden könyvtártag rendelkezik a kívánt funkcióval. Nagyjából száz klón DNS szekvenálásával megfejtjük, hogy azok milyen fehérjeváltozatot hordoznak, és a fehérjeszekvenciák összehasonlításából feltárul előttünk, hogy hogyan kódolódik a kívánt tulajdonság.

Visszatérve a MASP enzimek kérdéskörére: a MASP-1 és a MASP-2 térszerkezete a Gál csoport munkássága révén akkor már ismert volt. Kiderült, hogy mindkét enzim szubsztrátkötő árkára nagy felszíni hurkok borulnak. Ezért az első inhibitorfejlesztéseknél Gábor csoportja a természetből ismert legkisebb, mindössze 14 aminosavból álló, a MASP enzimeket nem gátló, Sunflower Trypsin Inhibitor (SFTI) peptidet vetette evolúció alá a Péter csoportjában előállított rekombináns MASP enzimek felhasználásával. Sikerült kifejleszteniük egy MASP-2-szelektív „SFMI-2” peptidet, és egy hatékony MASP-1 gátló „SFMI-1” peptidet. Utóbbi „szájkosár” azonban gyengén ugyan, de sajnos a MASP-2 enzimet is gátolta. Ezek voltak az első olyan publikált anyagok, amelyek igazolták, hogy a lektin út a másik két útvonaltól függetlenül, szelektíven gátolható [5]. A közös vizsgálatok során kiderült, hogy a MASP-2 enzimet csak gyengén, de a MASP-1-et erősen gátló SFMI-1 lényegesen hatékonyabb lektin út gátló, mint a csak a MASP-2 enzimet gátló SFMI-2. Gábor, aki a komplementrendszer területét még elfogulatlanul szemlélhette, az eredmények alapján felvetette, hogy a MASP-1

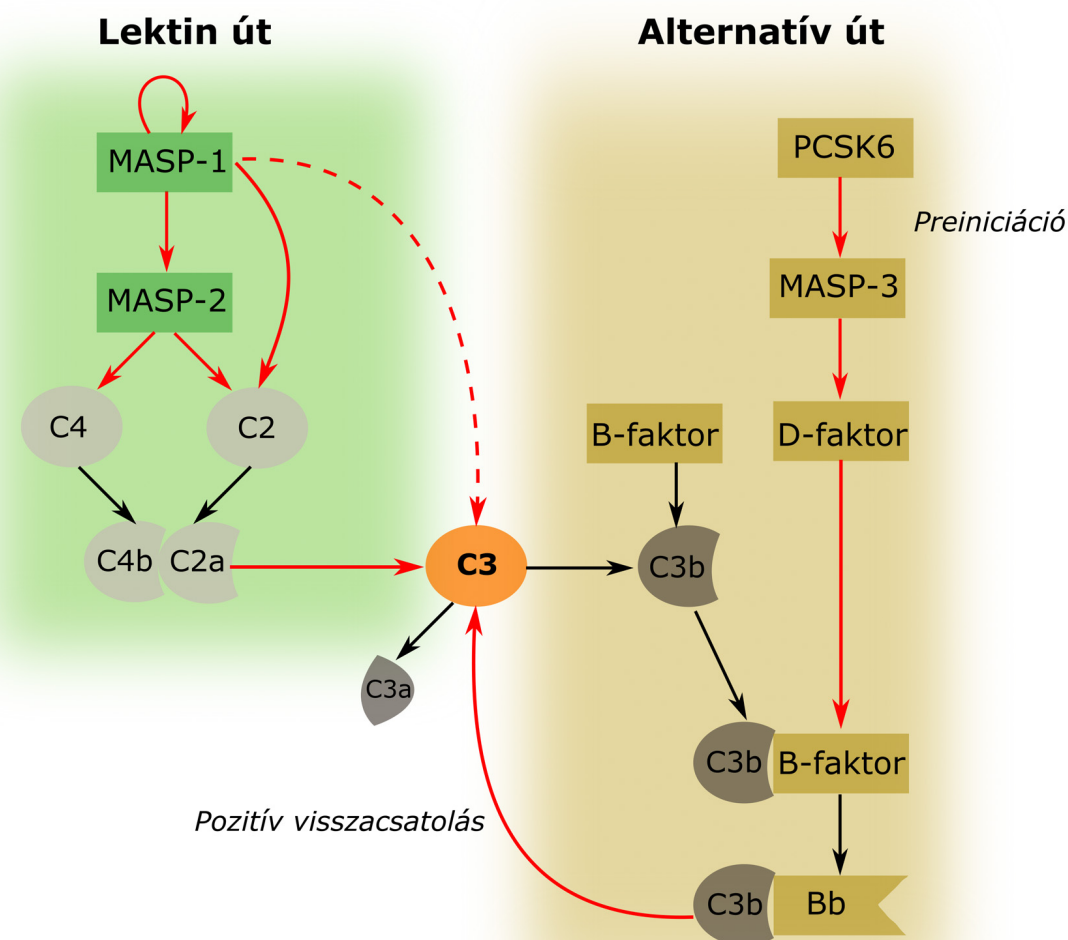
jóval fontosabb szereppel bírhat, mint amit az aktuális modell mutat: az adatok éppenséggel arra utalnak, hogy a MASP-1 a MASP-2 aktivátora lehet. Péter ezzel egyetértett, de megjegyezte, hogy az „nagy botrány lenne”, ezért egy ilyen állítást alaposabban alá kellene támasztani.

Ennek érdekében Gábor egy olyan fehérjeinhibitor váz evolválása mellett döntött, amelyről részben saját kutatásai nyomán már tudta, hogy nagyobb területen érintkezik a gátolt enzimmel, így általa elvileg nagyobb specifitás érhető el. Ez igazolást nyert, a 35-aminosavas kis fehérje, a *Schistocerca Gregaria* Chymotrypsin Inhibitor SGCI evolválásával olyan „szelektív szájkosarakat” hoztunk létre, amelyek monospecifikus MASP-1 (SGMI-1) és MASP-2 (SGMI-2) inhibitoroknak bizonyultak. A normál humán szérummal végzett útvonalankénti komplementaktivitás mérő esszékben dóziszfüggésben került ellenőrzésre az SGMI-1 és SGMI-2 hatása. Az anyagok sem a klasszikus, sem az alternatív utat nem gátolták. A kritikus lektin út tesztben elsőként a MASP-2 inhibitorunk hatását teszteltük. Mivel csak a MASP-2 hasít C4 fehérjét, így a várakozásnak megfelelően az SGMI-2 alapvonaltól gátolta a lektin út aktivációját. Még az előzetes várakozásainkat is felülmúlta azonban az SGMI-1 tesztelése: a MASP-1 inhibitor szintén tökéletes lektin út blokkolóknak bizonyult! Bebizonyosodott tehát, hogy a MASP-1 nem csupán másodhegedűs, hanem a MASP-2-vel egyenrangú főszereplője a lektin út aktiválódásnak. A mechanizmust a szelektív inhibitorokkal tovább vizsgálva kiderült, hogy az SGMI-1 lektin út gátló hatása csak akkor érvényesül, ha szérumban a MASP enzimek alapállapotukban, azaz zimogén formában vannak jelen. Előaktivált MASP-1 és MASP-2 tartalmú szérumban már csak az SGMI-2 volt hatásos, az SGMI-1 nem. A kísérletekből nyilvánvalóvá vált, hogy a MASP-1 proteolitikus aktivitása elengedhetetlen a zimogén MASP-2 aktiválásához, tehát a MASP-1 a MASP-2 kizárólagos aktivátora. Másszóval, ha a MASP-2 az elsőhegedűs, akkor a MASP-1 a karmester.

Mesterséges, *in vitro* rendszerben az izolált MASP-2 ugyan képes (a MASP-1-hez képest sokkal alacsonyabb ütemben) autoaktiválódni, de ez a képessége normál humán szérumban nem érvényesül; ott kizárólag a MASP-1 képes a MASP-2-t aktiválni. Ezt azzal magyaráztuk, hogy a 20-szoros feleslegben lévő MASP-1 tartalmú felismerőmolekula komplexek körbeveszik, és ezáltal egymástól elszeparálják a MASP-2 tartalmú komplexeket.

A szelektív inhibitorok alkalmazásával kimutattuk, hogy a C4bC2a C3-

konvertázok C2a tartalmának 60%-a MASP-1 aktivitás terméke. Tehát jóllehet C4-et csak a MASP-2 hasít, de a C2 hasítás terén már a MASP-1 dominál. Ezek alapján megalkottuk és a PNAS folyóiratban publikáltuk a lektin út aktiválás új modelljét (2. ábra) [6].



**2. ábra. A lektin és az alternatív út aktiválódási mechanizmusa.** Mind a MASP-1, mind pedig a MASP-2 proteáz nélkülözhetetlen a lektin út aktiválódásához. A mintázatfelismerő molekulák aktivációs felszínre kötődése után a MASP-1 autoaktiválódik és aktiválja a MASP-2-t. C4 komponenst csak a MASP-2 képes hasítani, azonban a C2 komponens hasításában már mindkét enzim részt vesz. A kialakuló enzimkomplex (C4bC2a) hasítja a C3 komponenst. Az alternatív út aktiválódásának az az előfeltétele, hogy a D-faktor hasított állapotban legyen jelen a keringésben. Ezt a MASP-3 proteáz biztosítja, amely folyamatosan hasítja a vérbe kerülő pro-D-faktor molekulákat. A MASP-3 aktiválásáért a PCSK6 proproteín konvertáz a felelős. A proteolitikus kaszkádnak ezt a szakaszát az alternatív út preiniciációs fázisának neveztük el. A D-faktor hasítja a C3b-hez kötött B-faktort, kialakítva ezzel az alternatív út C3-konvertázt (C3bBb). A lektin és az alternatív út szoros kapcsolatban áll egymással; a MASP1 gén által kódolt MASP-3 proteáz hasítja a pro-D-faktort, a MASP-1 pedig egy még nem teljesen tisztázott mechanizmus szerint elősegíti az alternatív út aktiválódást bakteriális lipopoliszaharidokkal (LPS) borított felszíneken (ezt jelzi a MASP-1-től a C3 felé mutató szaggatott nyíl). Az ábrán a proteolitikus reakciókat piros nyilakkal jelöltük.

Modellünket később más kutatócsoportok is megerősítették eltérő kísérleti megközelítéseket alkalmazva [6, 7], így az mára tankönyvi ismeretté nemesült, amelyet a legnépszerűbb nemzetközi immunológiai tankönyv, a Janeway's Immunobiology is ismertet [9]. Érdekességként megemlíjtük, hogy az új modell megjelenését, ha botrány nem is, de nagy vita előzte meg, mert az egyik bíráló vonakodott elfogadni a kísérletes tényeket, szinte kivitelezhetetlen újabb és újabb vizsgálatokat követelve.

A MASP-1 és a MASP-2 szerepének a tisztázása után „vérszemet kapva” eltökéltük, hogy a MASP-3 ismeretlen élettani szerepét is megfejtjük. A MASP-3 a *MASP1* gén alternatív splicing terméke, a fehérjét csak 2001-ben fedezték fel [10]. A MASP-1 és MASP-3 mintázatfelismerő molekulákhoz való kötődést biztosító N-terminális doménjei azonosak, a két fehérje csak a C-terminális szerin proteáz doménben különbözik. A MASP-3 felfedezését kísérő nagy lelkesedés gyorsan lelohadt, miután kiderült, az enzim egyetlen, a lektin út aktiválódásában szerepet játszó fehérjét sem képes hasítani. Elterjedt az a hipotézis, hogy a MASP-3, mint passzív komponens, a közös felismerőmolekulákért versengve egyfajta negatív szabályozó szerepet tölt be. Ennek az elképzelésnek erősen ellentmondott az a tény, hogy a MASP-3 enzimatikusan aktív. Ahhoz, hogy a MASP-3 szerepét megértsük, a komplementrendszer harmadik aktiválódási útjáról, az alternatív útról is szót kell ejtenünk.

Amennyiben a klasszikus vagy a lektin út aktiválódása során létrejön a C4bC2a összetételű C3-konvertáz, az a vér legnagyobb mennyiségű komplement komponensét, a C3 fehérjét C3a és C3b fragmentumra hasítja. A kisebb C3a anafilatoxin, amely a helyszínre toborozza és aktiválja a fehérvérsejteket, míg a nagyobb C3b egy, már említett tioészter csoport reakciója révén kovalensen kötődik az aktivációs felszínhez (pl. baktériumsejt felszínéhez), mintegy lézerfényes irányítást biztosítva a soron következő bombázáshoz. A C3b-hez kötődik a B-faktor nevű szerin proteáz zimogén. A C3bB komplexben lévő B-faktor aktiválását a D-faktor végzi, amely a többi komplement proteáztól eltérően, már eleve hasított, formálisan „aktivált” állapotban kering a vérben. Ez a forma valójában csaknem inaktív, aktivitását az egyedüli szubsztrátjaként ismert C3bB komplexhez kötésekör bekövetkező konformációváltozás révén nyeri el. A D-faktor általi hasítás révén létrejövő C3bBb komplex szintén az alternatív út C3-konvertáza, amely további C3 molekulákat képes hasítani, és ezek újabb konvertáz komplexek alapjait képezhetik. Ez a meghökkentően

elegáns rendszer egy biztonságos, de egyben hatékony pozitív visszacsatolási mechanizmust eredményez, amely függetlenül attól, hogy a C3b a klasszikus, a lektin, vagy az alternatív úton keletkezett-e, masszív C3b lerakódást eredményez. Az alternatív út ezért a komplementrendszer hatékony működésének egyik központi eleme, amely a kezdeti apró lézerefénypontot egy vakítóan megvilágított felületté erősíti.

Az alternatív út, *in vitro* vizsgálatok alapján, spontán módon is képes aktiválódni az ún. „tick over” (a robbanómotorok alapjáratú működésének angol elnevezése) mechanizmus által. Ennek lényege, hogy a C3 molekula felszíntől elrejtett tioészter kötése nagyon alacsony rátával, de képes spontán hidrolizálni a vérben. Az így keletkező oldatfázisú C3(H<sub>2</sub>O) molekula a C3b-hez hasonló konformációval rendelkezik, ezért B-faktort köt, és a D-faktor révén létrejön egy oldatfázisú C3(H<sub>2</sub>O)Bb C3-konvertáz. Ha ez egy olyan felület közelében keletkezik, ahol nincsenek felszínhez kötött komplement inhibitorok, akkor az oda lerakódó C3b molekulák a pozitív visszacsatolási mechanizmus révén beindítják a komplement kaszkádot. Ezt a mechanizmust az 1970-es években írták le, és itt is döntő jelentőségű, hogy a D-faktor már eleve aktivált állapotban van jelen a vérben [11]. Az továbbra sem egyértelmű azonban, hogy a „tick over” szerepe *in vivo* mennyire jelentős.

A D-faktor aktiválódás mechanizmusát szintén kutatócsoportjaink együttműködése révén sikerült feltárni. A D-faktort a zsírsejtek termelik és egészen az utóbbi időkig az volt az irodalmi konszenzus, hogy proteolitikus aktiválása már a szintézis során a sejtekben vagy a sejtek felszínén megtörténik. Az elmúlt években azonban egyre több kísérleti bizonyíték látott napvilágot arra nézve, hogy a D-faktor valójában zimogén formában szekretálódik a vérbe, és ott egy ismeretlen proteáz aktiválja még a komplement kaszkád beindulása előtt. Az első bizonyítékot arra nézve, hogy a lektin és az alternatív út szoros kapcsolatban állnak egymással, egy japán kutatócsoport szolgáltatta. Kimutatták, hogy MASP-1 génkiütött egérben az alternatív út nem működik, mert a D-faktor zimogén állapotban van jelen a vérben. Azt is megmutatták, hogy az izolált vagy rekombináns formában előállított MASP-1 nagy hatékonysággal képes D-faktort aktiválni kémcsőben. Ezek alapján egy rendkívül rangos folyóiratban közölték, hogy a MASP-1 felelős a D-faktor aktiválásáért *in vivo* [12]. Elolvassa cikküket nekünk azonnal feltűnt, hogy hibásan értelmezik a kísérleti adataikat, azok valójában nem támasztják alá a MASP-1 szerepét a D-faktor aktiválásában. Az egér vérében egy másik, még

azonosításra váró proteáz aktiválja a D-faktort.

Gál Péter kutatócsoportjában Dobó József irányításával azonnal megkezdődött a munka az igazi D-faktor aktivátor proteáz felkutatására emberi vérben. Ehhez egy olyan kísérleti rendszer beállítására volt szükség, amelyben jól nyomon tudjuk követni a vérben a pro-D-faktor konverzióját D-faktorrá. Előállítottuk a rekombináns pro-D-faktor fluoreszcens festékkel jelölt formáját, amely alkalmas volt a konverzió érzékeny detektálására szérumban és vérplazmában. Ezzel a munkával párhuzamosan, és attól egy ideig függetlenül, elindult Pál Gábor kutatócsoportjában a MASP-3 elleni specifikus inhibitor kifejlesztése. Ezzel az volt a célunk, hogy a specifikus inhibitor birtokában feltárjuk a MASP-3 biológiai szerepét. Ehhez első menetben a különböző komplement utakat mérő tesztrendszerekben teszteltük a MASP-3 hozzájárulását az egyes aktivációs útvonalakhoz. A bejártatott humán szérum kísérletek a szelektív MASP-3 inhibitorral arra utaltak, hogy a MASP-3 enzimnek egyik aktiválódási úton sincsen szerepe.

Eközben a pro-D-faktor konverziós szérum és plazma kísérleti rendszerekben egyértelműen bebizonyítottuk, hogy sem a MASP-1, sem a MASP-2 nem lehet felelős a hasításért, ugyanis sem rekombináns MASP-1 vagy MASP-2, sem ezek szelektív inhibitorainak bevitele nem befolyásolta érdemben a D-faktor aktiválódás ütemét. A nagy áttörést akkor értük el, amikor a szelektív MASP-3 inhibitorot teszteltük ugyanebben a kísérleti rendszerben. A MASP-3 inhibitor ugyanis tökéletesen meggátolta a pro-D-faktor hasítását humán szérumban és plazmában.

Ezzel két legyet ütöttünk egy csapásra; azonosítottuk a pro-D-faktor aktiválásáért felelős proteázt és egyben megtaláltuk a MASP-3 komplementrendszer aktiválódásban betöltött funkcióját. Eredményeinket a Scientific Report folyóiratban publikáltuk [13]. A rekombináns MASP-1 és MASP-2 plazmába vagy szérumba juttatása azért nem volt hatással a pro-D-faktor konverzióra, mert az emberi vérben nagy koncentrációban jelenlévő széles specifitású C1-inhibitor oldatfázisban azonnal inaktiválta ezeket. Ezzel szemben a MASP-3 egyik különlegessége, hogy nincs ismert fiziológiás inhibitora. Rekombináns MASP-3 emberi szérumhoz adásával nagymértékű pro-D-faktor aktiválás gyorsulást értünk el. A hagyományos szérumtesztekben azért nem volt hatásos a MASP-3 inhibitor, mert ott „a vonat már elment”, vagy ha úgy tetszik, „a szellem már kibújt a palackból”, ugyanis normál szérumban a MASP-3 által

már korábban felaktivált D-faktor volt jelen.

Eredményeink alapján kiderült, a japán kutatók MASP-1 génkiütött egerében azért maradt zimogén formában a D-faktor, mert a génkiütést úgy végezték, hogy azzal mindkét splice variánst, a MASP-1-et és a MASP-3-at is egyszerre kiütötték. Később CRISPR-Cas9 technikával elkészítették a csak MASP-1 és csak MASP-3 génkiütött egereket és az ezekkel végzett kísérletek tökéletesen igazolták a saját eredményeink alapján alkotott modellünket [8].

A történet azonban még itt sem ért véget, ugyanis igazoltuk, hogy csak az aktivált MASP-3 képes pro-D-faktor hasításra, a zimogén nem, és a zimogén MASP-3 autoaktiválódásra sem képes. Tehát világos volt, hogy hiányzik egy utolsó láncszem: a zimogén MASP-3-at aktiváló enzim. Elhatároztuk, hogy ezt is azonosítjuk. Kimutattuk, hogy a D-faktorhoz hasonlóan a MASP-3 is túlnyomórészt (kb. 80%-ban) aktivált formában van jelen a vérben [14]. Mivel a MASP-3 ugyanazokhoz a felismerőmolekulákhoz (MBL, fikolinok) köt, mint a MASP-1 és MASP-2, logikusnak tűnt, hogy ez utóbbi proteázok legalább egyike a MASP-3 aktivátor. *In vitro* vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a MASP-1 hatékonyan képes MASP-3-at hasítani. Azonban hasonlóan a D-faktorhoz, itt is meglepetés ért minket. Az irányított evolúcióval kifejlesztett MASP-1 és MASP-2 inhibitorok ugyanis egyértelműen cáfolták, hogy a MASP-1 vagy MASP-2 enzimeknek MASP-3 aktiváló szerepe lenne a plazmában, illetve a szérumban.

Az együttműködés révén Gál Péter kutatócsoportjában nemrégiben azt a meglepő felfedezést tették, hogy a MASP-3 aktivátora – a kezdetben erre utaló *in vitro* vizsgálatok ellenére - nem egy komplement proteáz, hanem egy proprotein konvertáz, a PCSK6 (másnéven PACE4) [15]. A proprotein konvertázok számos fehérje (pl. hormonok, receptorok) processzáálásában vesznek részt, de a komplementrendszerben betöltött szerepük eddig teljességgel ismeretlen volt [16]. Ezek alapján elmondhatjuk, hogy az alternatív útnak van egy preiniciációs fázisa, amelyben először a PCSK6 hasítja a MASP-3-at, amely azután hasítja a pro-D-faktort (2. ábra). Ez a két folyamat veszélyszignálok megjelenésétől függetlenül, állandóan zajlik a vérünkben, és biztosítja, hogy mindig legyen aktivált D-faktor a keringésben. Ezáltal a C3b (vagy C3(H<sub>2</sub>O)) megjelenése azonnal be tudja indítani az alternatív utat.

A MASP-1-szelektív inhibitorok használatával a lektin és az alternatív út kapcsolatának egy további rejtett összefüggését is feltártuk. Kiderült, hogy



bizonyos aktivációs felszínek, elsősorban a Gram-negatív baktériumok felszínét borító lipopoliszaharidok (LPS) esetében a MASP-1 proteolitikus aktivitása is szükséges az alternatív út beindításához [17]. Kísérleteinkben kimutattuk, hogy MASP-1 inhibitor jelenlétében drasztikusan csökken a baktériumsejtek felszínére lerakódó, korábban az alternatív út spontán aktiválódásából származónak tulajdonított C3b molekulák száma. Bebizonyosodott tehát, hogy a lektin és az alternatív út nem tekinthetők egymástól független útvonalaknak, hanem több ponton is szorosan összekapcsolódnak. A fertőzések leküzdésében a különböző komplement aktiválódási útvonalak összehangoltan, egymással szinergiában vesznek részt.

A fentiekkel párhuzamosan egy másik fonalon is együttműködést folytatunk, mégpedig a cikk elején Gábor doktori kutatásainak célpontjaként említett, coli eredetű proteázgátló fehérje, az ecotin kapcsán. Az ecotinról elsőként az derült ki, hogy rendkívül erősen, pikomoláris egyensúlyi állandóval gátolja a legtöbb hasnyálmirigy proteázt, azaz a tripszint, kimotripszint és elasztázt [18, 19]. Ez arra utalt, hogy az ecotin elsősorban a vastagbélbe lejutó hasnyálmirigy enzimek ellen védi a colit. Ugyanakkor a 90-es évek közepére kiderült, hogy ezeken kívül a leukocita elasztázt, a kontaktrendszer kallikrein enzimét, valamint a Xa és XIIa véralvadási faktorokat is gátolja, ami további biológiai szerepekre utalt, és jelezte, hogy az ecotin egy különleges proteáz inhibitor, amelyben a széles specifitás rendkívül stabil komplexképzéssel kombinálódik [20, 21, 22]. Mint kiderült, ezt két fehérjeszerkezeti tulajdonság teszi lehetővé. A széles specifitás fő oka az, hogy az ecotin szubsztrátszerűen kötődő inhibitor hurkának P1 pozíciójában egy metionin van, amely ugyan egyik enzim S1 kötőzsebe számára sem optimális, de neutrális fizikokémiai tulajdonságai és nagy hajlékonysága révén minden proteáz kötőzsebhez alkalmazkodik [18, 19]. Az erős kötés magyarázata pedig az ecotin homodimer szerkezetében rejlik [23-25]. Az ecotin protomerek együttesen 2 egyforma, csipesz-szerűen működő proteázköti apparátust hoznak létre. A két egyforma csipesz egyik oldalát az egyik protomer kanonikus hurok régiója, azaz elsődleges kötőhelye biztosítja, amely elfoglalja az egyik proteáz szubsztrátkötő árkát, míg a csipesz másik oldalát a másik protomer adja, amely oldalról ragadja meg az enzimet egy antitest-szerű kölcsönhatással egy másodlagos ecotin kötőhelyen keresztül. A másik proteázt ugyanilyen „csipesz” ragadja meg, de abban a protomerek szerepe szimmetrikusan felcserélődik. A ecotin tehát egy, a természetes evolúció által létrejött olyan, különleges felépítésű „szájkosár”, amely számos harapós enzim ellen védi a mikrobát.

Az ecotinról az együttműködésünk során kiderült, hogy nagy hatékonysággal gátolja a lektin út aktivációt. Részletes vizsgálatokkal feltártuk, hogy ez a különleges inhibitor mindhárom MASP enzimet gátolja, majd irányított mutagenézis és rekombináns MASP enzimeken végzett gátlási kísérletekben feltártuk, hogy az egyes MASP enzimekkel szemben az ecotin eltérő mértékben támaszkodik az elsődleges és másodlagos kötőhelyeire [26]. Továbbá azt is igazoltuk, hogy az ecotin egyes coli törzsek számára lehetővé teszi, hogy azok túléljenek a vérben [27]. Az ecotin a MASP-1 és MASP-2 gátláson keresztül hatékony lektin út gátlást biztosít, míg MASP-3 gátló képessége lehetővé teszi, hogy a baktérium csökkentse a környezetében az aktív D-faktor koncentrációját. Az ecotin az azonnali védelmet biztosító lektin és alternatív utak gátlása révén virulencia faktorként működhet számos patogén mikroba számára.

A két kutatócsoport együttműködése az alapkutatáson kívül a gyógyszerfejlesztésterületére is kiterjed. A komplementrendszer normális, szabályozott működése rendkívül fontos a fertőzések elleni védekezés és a szervezet belső immunegyensúlyának fenntartása szempontjából. Ha azonban a szabályozás valamilyen ok folytán felborul, és a komplementrendszer túlaktiválódik, akkor megtámadhatja a saját szöveteket is. Ma már egyre több betegségről derül ki, hogy kialakulásában és súlyosbodásában a komplementrendszer aktiválódása fontos szerepet játszik. Ezek között vannak olyan népbetegségek is, mint a szívinfarktus, a stroke, az Alzheimer-kór, és az időskori makula degeneráció. Mivel a vesén folytonosan nagymennyiségű vér áramlik keresztül, ez a szervünk különösen érzékeny a komplementrendszer rendellenes aktiválódása következtében kialakuló betegségekre (pl. IgA-nefropátia, membrános nefropátia, atipikus hemolitikus uremikus szindróma, C3 glomerulopátia). Nemrég a szelektív MASP-1 és MASP-2 inhibitorainkkal sikerült igazolni, hogy a lektin út központi szerepet játszik a membrános nefropátia okozta sejtpusztulásban [28]. Az utóbbi években a komplementrendszer egyes komponensei kitüntetett gyógyszer-célpontokká váltak. Szinte minden jelentősebb gyógyszergyár és számos kisebb biotechnológiai cég elkezdett ilyen irányú fejlesztéseket. Erre a nagyon kompetitív területre lépett be Pál Gábor és Gál Péter, amikor megalapították az EvoVeritas spin-off vállalkozást. Az alapötlet az volt, hogy az egyes komplement proteázok ellen előállított specifikus inhibitorok nem csak alapkutatási eszközökként használhatók, hanem ezekből gyógyszerek is kifejleszthetők. A korábbi kutatásokból tudni lehetett, hogy a különböző betegségekből a különböző aktiválódási útvonalak eltérő mértékben vesznek részt. Ez azért fontos felismerés, mert, ha egy specifikus inhibitorral csak az

egyik aktiválódási útvonalat gátoljuk, akkor a betegséget úgy kezelhetjük, hogy közben nem okozunk teljes immunszuppressziót. A lektin út szerepét elsősorban az iszkémia-reperfúziós sérülés kialakulásában mutatták ki [29]. Itt arról van szó, hogy amennyiben egy szövet vérellátása valamilyen okból (pl. érelzáródás) időlegesen szünetel (iszkémia), majd később újra megindul (reperfúzió), a komplementrendszer az oxigénhiány miatt elváltozott sejteket veszélyes struktúraként ismeri fel és megtámadja őket. Ez a káros immunfolyamat nagymértékben felerősíti a szövetkárosodást a szívinfarktus, a stroke, továbbá bárminemű szervátültetés esetén, valamint komplikációt okozhat bypass szívműtétek során is. Ilyen esetekben a lektin út aktiválódás megakadályozásával a szövetek egy része megmenthető lenne. Mint korábban már láttuk, mind a MASP-1, mind pedig a MASP-2 gátlása a lektin út blokádjához vezet. Gyógyszerfejlesztés szempontjából a MASP-2 a vonzóbb célpont, mert szérumkoncentrációja a MASP-1 enziméhez képest jóval alacsonyabb (0,4 µg/ml vs. 11,0 µg/ml), ezért kevesebb hatóanyaggal is kellő hatást tudunk elérni. Az EvoVeritas Kft. sikeresen fejlesztett ki emberi fehérje alapú, rendkívül hatékony és specifikus MASP-2 inhibitorok több generációját [30]. Ezek egyike jelenleg az USA és Európa területén már szabadalmi bejegyzés szakaszban van. Az inhibitorok tesztelése különböző állatmodellekben jelenleg is folyik. A rendkívül költséges gyógyszerfejlesztési projektet részben kockázati tőke bevonásával, részben hazai pályázatokból finanszírozzuk.

A 2019 végén kitört COVID-19 járvány új perspektívát adott az EvoVeritas cégben folyó kutató-fejlesztő munkának. Kiderült, hogy a SARS-CoV-2 vírus által kiváltott fertőzés egyik legsúlyosabb komplikációja a tüdőben kialakuló, hajszálereket érintő trombózis. A hajszálerek elzáródása miatt a tüdő nem képes többé ellátni funkcióját, ami a beteg halálához vezet. Azt már korábban is tudtuk, és erre nézve saját alapkutatási eredményeink is vannak, hogy a komplementrendszer és a véralvadás között szoros kapcsolat van. A MASP-1 és a MASP-2 képes beindítani a véralvadás folyamatát [31]. A koronavírus fertőzés következtében elhunyt betegek tüdejében jelentős mértékű MASP-2 lerakódást detektáltak, és arról is jelentek meg publikációk, hogy a SARS-CoV-2 vírus egyes fehérjéi beindítják, illetve fokozzák a lektin út aktivációját [32]. MASP-2 ellenes monoklonális antitestekkel már végeztek biztató klinikai kísérleteket a tüdőkomplikáció kezelésére [33]. Az EvoVeritas által fejlesztett MASP-2 inhibitorok ebben az indikációban is potenciális gyógyszerjelöltnek számítanak.

A SARS-CoV-2, mint általában a vírusok, emberi fehérjéket is felhasznál a

fertőzéshez. A SARS-CoV-2 receptora az emberi sejteken az ACE2 (angiotenzin konvertáló enzim 2); ehhez a fehérjéhez köt a vírus a felszínét borító tüskefehérjén (S-fehérje) keresztül. Ahhoz, hogy a vírust burkoló membrán és a sejtmembrán összeolvadjon, és a vírus örökítőanyaga bejusson a sejtekbe, az S-fehérjét egy sejt felszíni proteáznak hasítania kell. Ez a proteáz az emberi sejteken a TMPRSS2 (transzmembrán szerin proteáz 2), amely ugyanabba az enzimes családba tartozik, mint a komplement proteázok. A TMPRSS2, hasonlóan pl. a MASP enzimekhez, tripszin-szerű szerin proteáz. Szerkezetük, aktiválási mechanizmusuk nagyon hasonló. Kismolekulás szerin proteáz inhibitorokkal végzett kísérletekkel bizonyították, hogy a TMPRSS2 gátlása sejt kultúrában drasztikusan lecsökkenti a koronavírus fertőzőképességét [34]. Ezek a kismolekulák azonban nem elég szelektívek ahhoz, hogy súlyos mellékhatások nélkül alkalmazhatók legyenek. Mivel nagy tapasztalatunk van tripszin-szerű proteázok elleni inhibitorok előállításában, kézenfekvőnek látszott, hogy az EvolVeritas Kft. keretében induljon meg egy ilyen irányú fejlesztés. A munka kezdetben nem várt nehézségekbe ütközött, ugyanis a rutinszerűen használt rekombináns fehérje expressziós módszerekkel nem sikerült a TMPRSS2 célfehérjét előállítani. A kereskedelemben árusított TMPRSS2-re is kiterjedő irodalmat követve kiderült, hogy másoknak sem sikerül aktív enzimet termelniük. Egy új ötletünk mentén végül áttörést értünk el, és a problémát megoldva sikerült teljes aktivitással bíró, rekombináns TMPRSS2 enzimet előállítanunk. Az eljárás iparjogvédelmére szabadalmi beadványt nyújtottunk be. Az aktív TMPRSS2 ellen sikerült irányított evolúcióval nagy hatékonyságú inhibitorokat előállítanunk. Az inhibitorok antivirális hatásának tesztelését a pécsi Virologiai Nemzeti Laboratórium végzi különböző modelleken.

Az eddigi közös kutatásaink rengeteg intellektuális örömet okoztak, számos tehetséges diák számára eredményeztek diplomát és doktori fokozatot, és talán nem túlzás úgy gondolnunk, hogy komoly előrelépést jelentettek az immunológia érintett területein. Reményeink szerint felfedezéseink hamarosan új terápiás alkalmazásokban is megmutatkoznak. Bízunk benne, hogy még sok-sok éven keresztül folytathatjuk ugyanilyen sikeresen ezt a tudományos és gyógyszerfejlesztési kalandot.

## Irodalomjegyzék

- [1] Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., Lambris, J.D. (2010) Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*, **11**: 785–797.

- [2] Gál, P., Barna, L., Kocsis, A., Závodszky P. (2007) Serine proteases of the classical and lectin pathways: Similarities and differences. *Immunobiol*, **212**: 267-277.
- [3] Vorup-Jensen, T., Petersen, S.V., Hansen, A.G., Poulsen, K., Schwaeble, W., Sim, R.B., Reid, K.B.M., Davis, S.J., Thiel, S., Jensenius, J.C. (2000) Distinct pathways of mannan-binding lectin (MBL)- and C1-complex autoactivation revealed by reconstitution of MBL with recombinant MBL-associated serine protease-2. *J Immunol*, **165**: 2093-2100.
- [4] Pál, G., Kintses, B. (2018) Irányított fehérjeevolúció. *Biokémia XLII/3-4*: 43-73.
- [5] Kocsis, A., Kékesi, K.A., Szász, R., Végh, B.M., Balczer, J., Dobó, J., Závodszky, P., Gál, P., Pál, G. (2010) Selective Inhibition of the Lectin Pathway of Complement with Phage Display Selected Peptides against Mannose-Binding Lectin-Associated Serine Protease (MASP)-1 and -2: Significant Contribution of MASP-1 to Lectin Pathway Activation. *J Immunol*, **185**: 4169-4178.
- [6] Héja, D., Kocsis, A., Dobó, J., Szilágyi, K., Szász, R., Závodszky, P., Pál, G., Gál, P. (2012) Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, **109**: 10498-10503.
- [7] Degn, S.E., Jensen, L., Hansen, A.G., Duman, D., Tekin, M., Jensenius, J.C., Thiel, S., (2012) Mannan-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 is crucial for lectin pathway activation in human serum, whereas neither MASP-1 nor MASP-3 is required for alternative pathway function. *J Immunol*, **189**: 3957-3969.
- [8] Hayashi, M., Machida, T., Ishida, Y., Ogata, Y., Omori, T., Takasumi, M., Endo, Y., Suzuki, T., Sekimata, M., Homma, Y., Ikawa, M., Ohira, H., Fujita, T., Sekine, H. (2019) Cutting Edge: Role of MASP-3 in the Physiological Activation of Factor D of the Alternative Complement Pathway. *J Immunol*, **203**: 1411-1416.
- [9] Murphy, K., Weaver, C. (2017) The complement system and innate immunity. In: Janeway's Immunobiology. 9th Edition. (Taylor and Francis Group, New York) pp. 49-75.
- [10] Dahl, M.R., Thiel, S., Matsushita, M., Fujita, T., Willis, A.C., Christensen, T., Vorup-Jensen, T., Jensenius, J.C. (2001) MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannan-binding lectin complement activation pathway. *Immunity*, **15**: 127-135.
- [11] Pangburn, M.K., Schreiber, R.D., Müller-Eberhard, H.J. (1981) Formation of

- the initial C3 convertase of the alternative complement pathway. Acquisition of C3b-like activities by spontaneous hydrolysis of the putative thioester in native C3. *J Exp Med*, **154**: 856-867.
- [12] Takahashi, M., Ishida, Y., Iwaki, D., Kanno, K., Suzuki, T., Endo, Y., Homma, Y., Fujita, T. (2010) Essential role of mannose-binding lectin-associated serine protease-1 in activation of the complement factor D. *J Exp Med*, **207**: 29-37.
- [13] Dobó, J., Szakács, D., Oroszlán, G., Kortvely, E., Kiss, B., Boros, E., Szász, R., Závodszky, P., Gál, P., Pál, G. (2016) MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked. *Sci Rep*, **6**: 31877.
- [14] Oroszlán, G., Dani, R., Szilágyi, A., Závodszky, P., Thiel, S., Gál, P., Dobó, J. Extensive Basal Level Activation of Complement Mannose-Binding Lectin-Associated Serine Protease-3: Kinetic Modeling of Lectin Pathway Activation Provides Possible Mechanism. (2017) *Front Immunol*, **8**: 1821.
- [15] Oroszlán, G., Dani, R., Végh, B.M., Varga, D., Ács, A.V., Pál, G., Závodszky, P., Farkas, H., Gál, P., Dobó, J. (2021) Proprotein Convertase Is the Highest-Level Activator of the Alternative Complement Pathway in the Blood. *J Immunol*, **206**: 2198-2205.
- [16] Dobó, J., Kocsis, A., Dani, R., Gál, P. (2022) Proprotein Convertases and the Complement System. *Front Immunol*, **13**: 958121.
- [17] Paréj, K., Kocsis, A., Enyingi, C., Dani, R., Oroszlán, G., Beinrohr, L., Dobó, J., Závodszky, P., Pál, G., Gál, P. (2018) Cutting Edge: A New Player in the Alternative Complement Pathway, MASP-1 Is Essential for LPS-Induced, but Not for Zymosan-Induced, Alternative Pathway Activation. *J Immunol*, **200**: 2247-2252.
- [18] Chung, C. H., Ives, H. E., Almeda, S., Goldberg, A. L. (1983) Purification from *Escherichia coli* of a periplasmic protein that is a potent inhibitor of pancreatic proteases. *J Biol Chem*, **258**: 11032-11038.
- [19] Pál, G., Sprengel, G., Patthy, A., Gráf, L. (1994) Alteration of the specificity of ecotin, an *E. coli* serine proteinase inhibitor, by site directed mutagenesis. *FEBS Lett*, **342**: 57-60.
- [20] Seymour, J.L., Lindquist, R.N., Dennis, M.S., Moffat, B., Yansura, D., Reilly, D., Wessinger, M.E., Lazarus, A. (1994) Ecotin is a potent anticoagulant and reversible tight-binding inhibitor of factor Xa. *Biochemistry*, **33**: 3949-3958.
- [21] Ulmer, J.S., Lindquist, R.N., Dennis, M.S., Lazarus, R.A. (1995) Ecotin is a potent inhibitor of the contact system proteases factor XIIa and plasma

- kallikrein. *FEBS Lett*, **365**: 159–163.
- [22] Eggers, C.T., Murray, I.A., Delmar, V.A., Day, A.G., Craik, C.S. (2004) The periplasmic serine protease inhibitor ecotin protects bacteria against neutrophil elastase. *Biochem J*, **379**: 107–118.
- [23] McGrath, M.E., Erpel, T., Bystroff, C., Fletterick, R.J. (1994) Macromolecular chelation as an improved mechanism of protease inhibition: structure of the ecotin-trypsin complex. *EMBO J*, **13**: 1502–1507.
- [24] Yang, S.Q., Wang, C.I., Gillmor, S.A., Fletterick, R.J., Craik, C.S. (1998) Ecotin: a serine protease inhibitor with two distinct and interacting binding sites. *J Mol Biol*, **279**: 945–957.
- [25] Pál, G., Szilágyi, L., Gráf, L. (1996) Stable monomeric form of an originally dimeric serine proteinase inhibitor, ecotin, was constructed via site directed mutagenesis. *FEBS Lett*, **385**: 165–170.
- [26] Nagy, Z.A., Héja, D., Bencze, D., Kiss, B., Boros, E., Szakács, D., Fodor, K., Wilmanns, M., Kocsis, A., Dobó, J., Gál, P., Harmat, H., Pál, G. (2022) Synergy of protease-binding sites within the ecotin homodimer is crucial for inhibition of MASP enzymes and for blocking lectin pathway activation. *J Biol Chem*, **298**: 101985.
- [27] Nagy, Z.A., Szakács, D., Boros, E., Héja, D., Vígh, E., Sándor, N., Józsi, M., Oroszlán, G., Dobó, J., Gál, P., Pál, G. (2019) Ecotin, a microbial inhibitor of serine proteases, blocks multiple complement dependent and independent microbicidal activities of human serum. *PLoS Pathog*, **15**: e1008232.
- [28] Haddad, G., Lorenzen, J.M., Ma, H., de Haan, N., Seeger, H., Zaghrini, C., Brandt, S., Kölling, M., Wegmann, U., Kiss, B., Pál, G., Gál, P., Wuthrich, R.P., Wuhrer, M., Beck, L.H., Salant, D.J., Lambeau, G., Kistler, A.D. (2021) Altered glycosylation of IgG4 promotes lectin complement pathway activation in anti-PLA2R1 associated membranous nephropathy. *J Clin Invest*, **131**: e140453.
- [29] Walsh, M.C., Bourcier, T., Takahashi, K., Shi, L., Busche, M.N., Rother, R.P., Solomon, S.D., Ezekowitz, R.A.B, Stahl, G.L. (2005) Mannose-binding lectin is a regulator of inflammation that accompanies myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Immunol*, **175**: 541–546.
- [30] Szakács, D., Kocsis, A., Szász, R., Gál, P., Pál, G. (2019) Novel MASP-2 inhibitors developed via directed evolution of human TFPI1 are potent lectin pathway inhibitors. *J Biol Chem*, **294**, 8227–8237.
- [31] Hess, K., Ajjan, R., Phoenix, F., Dobó, J., Gál, P., Schroeder, V. (2012) Effect of MASP-1 of the complement system on activation of coagulation factors

- and plasma clot formation. *PLoS One*, **7(4)**: e35690.
- [32] Gao, T., Zhu, L., Liu, H., Zhang, X., Wang, T., Fu, Y., Li, H., Dong, Q., Hu, Y., Zhang, Z., Jin, J., Liu, Z., Yang, W., Liu, Y., Jin, Y., Li, K., Xiao, Y., Liu, J., Zhao, H., Liu, Y., Li, P., Song, J., Zhang, L., Gao, Y., Kang, S., Chen, S., Ma, Q., Bian, X., Chen, W., Liu, X., Mao, Q., Cao, C. (2022) Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates inflammation by MASP-2-mediated lectin complement pathway overactivation. *Signal Transduct Target Ther*, **7(1)**: 318.
- [33] Rambaldi, A., Gritti, G., Micò, M.C., Frigeni, M., Borleri, G., Salvi, A., Landi, F., Pavoni, C., Sonzogni, A., Gianatti, A., Binda, F., Fagioli, S., Di Marco, F., Lorini, L., Remuzzi, G., Whitaker, S., Demopoulos, G. (2020) Endothelial injury and thrombotic microangiopathy in COVID-19: Treatment with the lectin-pathway inhibitor narsoplimab. *Immunobiology*, **225(6)**: 152001.
- [34] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C., Pöhlmann, S. (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, **181**: 271-280.



**Gál Péter** az ELTE TTK-n diplomázott okleveles vegyészként 1985-ben. PhD fokozatát az ELTE Biológiai Doktori Iskolájában szerezte 1996-ban szerkezeti biokémiából. 2014-től az MTA doktora címmel rendelkezik. Kutatómunkáját az MTA SZBK Enzimológiai Intézetében kezdte a Závodszy Péter akadémikus által alapított Szerkezeti Biofizika Kutatócsoportban. Ma a jogutód ELKH Természet-tudományi Kutatóközpontban ugyanennek a csoportnak a vezetője. Volt vendégkutató a University of California Los Angeles (UCLA) Molekuláris Biológiai Intézetében, valamint a University of Oxford, MRC Immunochemistry Unit-ban.

Tudományos érdeklődésének a fókuszában a proteázoknak az immunrendszerben betöltött szerepe áll. Munkatársaival jelentős eredményeket értek el a komplementrendszer aktivációjának és regulációjának a kutatásában. Eddig összesen 93 tudományos publikációja jelent meg, amelyekre 2713 független hivatkozás érkezett. Hirsch indexe 37. Oktató a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Karán (2015-től egyetemi tanár) és regisztrált témavezető az ELTE Biológiai Doktori Iskolájában.



**Pál Gábor** az ELTE kutatóbiológus szakán végzett 1990-ben. Diplomájával kapcsolatos és doktori kutatásait egyaránt a Gráf László akadémikus vezette Biokémiai Tanszéken végezte, PhD fokozatát az ELTE Szerkezeti Biológiai Doktori Iskolájában szerezte 1997-ben. Posztdoktori kutatásait a világ egyik vezető gyógyszerkutató cége, a Genentech Fehérjemérnöki Intézetében kezdte el, ahol elsajátította, és továbbfejlesztette az irányított fehérjeevolúció leghatékonyabb eljárását, a fágbemutatást. A módszert a Chicagói Egyetem Molekuláris Biológiai Intézetében is meghonosította. Hazatérve az ELTE Biokémiai Tanszékére meghonosította Magyarországon az irányított fehérjeevolúció tudományát. Jelenleg az

ELTE Biokémiai Tanszék docense, főkurzus alapító, vezető oktató, tankönyvíró, az ELTE Biológiai Doktori Iskolájának tisztagja, az Irányított Fehérjeevolúciós Kutatócsoport alapítója és vezetője, feltaláló, a gyógyszerfejlesztéssel foglalkozó EvoVeritas Biotechnológiai Kft. egyik alapító tulajdonosa és ügyvezető igazgatója. Fő alaputatási és terápiás célú érdeklődési területe a fehérje-fehérje kölcsönhatások erősségét, specifikusságát megszabó törvényszerűségek kutatása, és új, a természetben nem létező új kölcsönható fehérjék létrehozása irányított fehérjeevolúcióval. Munkatársaival kiemelkedően fontos felfedezéseket tettek a komplementrendszer aktivációja és szabályozása kapcsán, amellyel új terápiás utakat is nyitottak. Eddig összesen 49 nemzetközi tudományos publikációja jelent meg, amelyekre 1244 független hivatkozás érkezett, Hirsch indexe 24.



**RENDSZERBIOLÓGIA – SZIMULÁCIÓKTÓL A KÍSÉRLETEKIG**

**Csikász-Nagy Attila<sup>1,2</sup>**  
**<sup>1</sup>Pázmány Péter Katolikus Egyetem,**  
**Információs Technológiai és Bionikai Kar,**  
**<sup>2</sup>Cytocast Kft.**  
**e-mail: [csikasz-nagy.attila@itk.ppke.hu](mailto:csikasz-nagy.attila@itk.ppke.hu)**

2000-ben védtem meg a sarjadzó élesztők sejtciklusának matematikai modelljeiről készült PhD dolgozatomat Novák Béla professzor témavezetése alatt a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen. A dolgozatot a biokémia reakciókinetika köréhez tartozóan a fizikai-kémia tudományágba sorolták, ugyanakkor több konferencián is a matematikai biológia szekcióban mutathattam be anyagot ugyanebből a témából. A kétezres évek elején ez az interdiszciplináris tudományág a rendszerbiológia, azon belül is, a számításon alapuló rendszerbiológia nevet kapta. Amerikai posztdoktori kutatások (John Tyson professzornál, a Virginia Tech-en) után lettem csoportvezető az olaszországi Trento Egyetem és a Microsoft Research közös számításon alapuló és rendszerbiológiai kutatóintézetében 2007-ben. 2012 és 2022 között pedig a King's College London-ban ugyancsak számításon alapuló és rendszerbiológiai senior lecturer-ként vezethettem kutatócsoportot. 2015 novembere óta a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Karán (PPKE ITK) vezetem a Celluláris és Molekuláris Hálózatok Rendszerbiológiája kutatócsoportot és 2019 óta Kutatási, majd 2022-től Kutatási és Innovációs dékánhelyettes is vagyok a Karon. A Magyar Biokémiai Egyesület budapesti területi képviselőjének választottak 2020-ban és bizalmat szavaztak nekem a nemrégiben alakult MTA Bioinformatikai Osztályközi Bizottság elnökhelyettesi és MTA közgyűlési képviselői posztjaira is. A PPKE ITK-n számos konferenciát szerveztem, valamint elindítottunk egy „Advanced Systems Biology” MSc/PhD kurzust, amelyben a világ számos vezető rendszerbiológusa tart vendégelőadást – ebben külön öröm, hogy nagyon sok külföldön dolgozó magyar kutató is bemutatkozik a hazai diákoknak, akik az online rendszer miatt több itthoni egyetemről is részt vesznek a kurzuson.

Kutatócsoportjaimmal korábban főként a sejtciklus [1], napi ritmus [2], sejt polarizáció [3] és sejt növekedés [4] szabályozó hálózatainak matematikai modelljeivel foglalkoztunk. A modelleket együttműködő partnereink kísérleti eredményeivel vetettük össze a klasszikus rendszerbiológiai hipotézis – modell – predikció – kísérlet – eredmény – újabb hipotézis kört követve. Gáspári Zoltán és Péterfia Bálint, valamint számos külföldi partnerünk segítségével

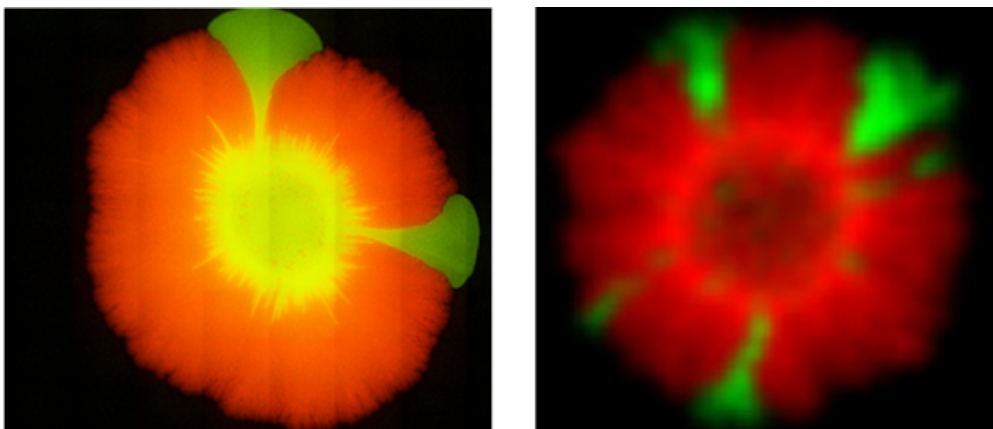
köszönhetően a PPKE ITK-n sikerült egy kísérletes labort is elindítani 2017-ben. A kezdeti tanulófázis után mostanra összeállt egy jól képzett csapat és az első eredmények is megszülettek. Ezekből az eredményekből és a kutatócsoport egyéb munkáiról számolunk be az alábbiakban.

### **Élesztőkolóniák növekedésének és élesztőtörzsek kölcsönhatásainak rendszerszintű vizsgálata**

Kutatócsoportunk fő fókusza a sejtek növekedésének és kommunikációjának vizsgálatára irányul. Korábbi kísérleti [5], modellezési és játékelméleti [6] eredményeinkre alapozva arra a hipotézisre jutottunk, hogy az élesztőkolóniák méretét és növekedésük módját a környezeti paraméterek mellett az élesztősejtek közötti komplex kölcsönhatások szabják meg. Arra keressük a választ, hogy egy adott törzs növekedését hogyan tudjuk befolyásolni más törzsekkel és környezetük megváltoztatásával. Az élesztők természetes diverzitását kihasználva, természetből izolált élesztőtörzsek vizsgálatán keresztül azt kutatjuk, hogy milyen molekuláris sejt-sejt interakciók játszódnak le különböző élesztőtörzsek között, és ezeket hogyan befolyásolják a környezeti tényezők (tápanyagok, növekedési közeg – folyadék/agarlemez). Kutatásaink a bor és bioetanol-ipar számára nyújthatnak közvetlenül felhasználható eredményt együttélésre és kommunikációra képes törzskombinációk kidolgozásával, valamint szintetikus bioszámításokhoz [7, 8] is alapot adhatnak. Ezek mellett, az élesztők természetes ökológiai kölcsönhatásainak felfedezésével és ezek általános elveinek felderítésével talán lehetőségünk lesz mikrotörzsek növekedésének ökológiai kontrolljára, más törzsek és a környezet módosításával.

A hetvenes években kimutatták, hogy az élesztőkolóniák mérete függ attól, hogy mekkora Petri-csészében tenyésztjük őket [9]. Mi azt találtuk, hogy az agar vastagsága és sűrűsége is hatással van arra, hogy mekkora telepek nőnek ki egy kezdeti cseppből. A telepek növekedésének megértéséhez egy ágens-alapú modellt dolgoztunk ki, ahol minden sejt egy ágens, amely minden szimulációs lépésben felvesz adott mértékű tápanyagot a környezetéből, ezzel növelve energiakészletét. A sejt energiaszintje határozza meg, hogy a következő lépésben csak tovább nő, osztódik, esetleg nyugvó (G0-szerű) állapotba kerül, vagy lizál. Ez utóbbi esetben a benne található tápanyag újra megjelenik felvehetőként a környező sejtek számára. A sejtek tápanyagfelvevő képességét és az osztódási, nyugvási és halálozási határértékét megszabó paramétereket az egyedi sejtek növesztési eredményeiből becsüljük, és azt

nézzük, hogy két törzs vegyes kolóniájában ezeket a paramétereket hogyan változtatja meg a másik törzs jelenléte. Az 1. ábrán látható esetben például a zöld színnel jelölt törzs először lassabban tud nőni, mint a piros, azonban a tápanyagszint csökkenésével a növekedése kevésbé lassul, mint a piros törzsé, így a telep szélén már ez növekedik jobban. Folyadékkultúrák kísérletekben is azt tapasztaltuk, hogy a zölddel jelölt törzs elnyomja a pirosat. A folyadékkultúrák kísérletek szimulációira Lotka–Volterra-féle populációdinamikai modelleket alkottunk, és a törzsek közötti kölcsönhatásokat a kísérleti eredményekhez igazított modell becsült paramétereiből kaphattuk meg. A következő lépésekben a törzsek vizsgálatát fogjuk felskálázni úgy, hogy 12 törzs esetén az összes páronkénti kölcsönhatást karakterizáljuk egy nagyskálájú áttoltórobot segítségével.



**1. ábra. Két kölcsönható élesztőtörzs által kialakított telep fluoreszcens mikroszkópos képe és szimulációja. A)** mCherry (piros) és EGFP (zöld) fluoreszcens markerekkel jelölt élesztőtörzsek vegyes kolóniájának fluoreszcens mikroszkópos (Nikon Eclipse Ti2) képe. **B)** Agens-alapú modell szimulációs eredményének a képe, ahol egy zöld és egy piros színnel jelölt törzs együtt növekszik.

### Élesztők öregedésének vizsgálata

Az élesztősejtek aszimmetrikus osztódása után egy nagyobb anyasejtről leválik egy kisebb leánysejt. Az anyasejt nagyjából 30 osztódási ciklus alatt folyamatosan növekszik, majd az osztódása leáll és lizál [10]. Ez a megfigyelés tette az élesztőt az öregedéskutatás egyik modellorganizmusává. Marti Aldea (IBMB, CSIC, Spanyolország) csoportjával együttműködve modelljeinkkel megjósoltuk és kísérletesen bizonyítottuk, hogy az előregedett sejtek G1 fázisban állítják le a sejtciklusukat, és ez korrelál az anyasejtekben felgyülemlt fehérjeaggregátumok mennyiségével, valamint szabályozható dajkafehérjék vagy a D-típusú ciklinek mennyiségének változtatásával [11, 12]. A PPKE ITK Biomikrofluidikai Kutatócsoportjával (Iván Kristóf vezetésével) együttműködve új kialakítású mikrofluidikai cellákat optimalizálunk arra, hogy minél többfajta

élesztőtörzsben tudjuk vizsgálni az anyasejtek replikatív (osztódási szám szerinti) öregedését, ezzel a természetből begyűjtött számos élesztőtörzs [13] közötti természetes biodiverzitás okozta öregedési eltéréseket kívánjuk felderíteni.

### **Fehérjekomplexek szimulációin keresztül a gyógyszerfejlesztés felé**

Korábban kidolgoztunk egy fehérjekomplexek kialakulását szimuláló módszert [14]. Ezzel a fehérjék ismert doménjei közötti kölcsönhatásokat és a fizikai fehérje interakciókat figyelembe véve képesek voltunk a fehérjekomplexek összetételét és mennyiségét is szimulálni különböző szövettípusokban [15, 16]. Ezt a módszert a sejt összes fehérjéjére kiterjesztve, a szimulációkat párhuzamosítva és felgyorsítva, a rendszer képes lehet gyógyszerek és betegségek okozta fehérjekötések és fehérjeszám megváltozások hatását szimulálni, ezzel a gyógyszerek hatását előre jelezni. Ezt az ötletet felhasználva, több egyetemi munkatárssal karöltve megalapítottuk a Cytocast Kft.-t. Ez a spin-off cég most gyógyszerjelöltek hatásainak és mellékhatásainak előrejelzését tűzte ki rövid távú célul, de hosszabb távon a szimulációk felhasználhatóak lehetnek személyre szabott gyógyszerválasztás elősegítésében is.

### **Rendszerbiológiából városszimuláció**

Az élesztőtelepek modelljeinél ágens-alapú szimulációinkban élesztősejtek közötti kölcsönhatásokat modelleztünk. A fehérjekomplexeket szimuláló teljes sejt modelleknél az egyedi fehérjék közötti kölcsönhatásokat szimuláltuk. A COVID-19 pandémia kitörésekor felmerült, hogy hasonló módszerrel képesek lehetünk az emberek mozgásainak és interakcióinak szimulálására, ami segíthet a legmegfelelőbb beavatkozások megtervezésében. A PPKE ITK adattudós, játékelméleti, irányításelméleti, bioinformatikai és párhuzamos programozási kutatóival és Röst Gergely (Szegedi Tudományegyetem) epidemiológiai matematikussal együttműködve kidolgoztuk a PanSim szimulációs környezetet [17]. Szeged városára vonatkozó valós adatokból felépítettünk egy virtuális várost, ahol a valósághoz hasonló kor, nem, alapbetegség eloszlású ágensek mozognak a valóságnak megfelelő terekek között és az irodalomból ismert valószínűségekkel megfertőzhetik egymást a vírussal, ha egy adott térben valamennyi időt együtt töltenek. A modell egyedülálló lehetőséget nyújtott ahhoz, hogy minél több beavatkozási lehetőséget teszteljünk vele. Például egyedi helyszínek lezárása, kijárási korlátozása, karanténoszási szabályok, iskolalezárási szabályok hatásait lehet tesztelni vele. Ezekon kívül a

kritikus dolgozók (pl. kórházi alkalmazottak, élelmiszerboltok dolgozói, tanárok) fertőzési statisztikáit, új variánsok elterjedési sebességeit is sikeresen tudja jóslani a rendszer. A frissen indult Egészségbiztonság Nemzeti Laboratórium részeként további fejlesztéseket indító csoport jelenleg a szimulációk irányításelméleti szabályozásával, országszintre felskálázásával és minél több adat integrálásával foglalkozik.



**2. ábra. Az élesztőlabor tagjai.** Görög Nóra (Orvosi biotechnológia MSc hallgató), Pillér Bíborka (doktorandusz), Szintai-Major Eszter (Molekuláris bionika mérnöki BSc hallgató), Kegyes-Brassai Eszter (Molekuláris bionika mérnöki BSc), Szakadati Helga (Orvosi biotechnológia MSc hallgató), Gaizer Tünde (doktorandusz), Csikász-Nagy Attila (csoportvezető), Mekki Sliám (Molekuláris bionika mérnöki BSc hallgató), Kovordányi Anna (Molekuláris bionika mérnöki BSc hallgató), Juhász János (adjunktus), Pongor Csaba István (tudományos munkatárs). Képről hiányoznak: Bélteki Zsófia (Molekuláris bionika mérnöki BSc hallgató), Metzinger Máté (Info-bionika mérnöki MSc hallgató), Molnár Nóra (Orvosi biotechnológia MSc hallgató).

## Konklúzió

Mint a bemutatott, igen szerteágazó kutatási témákból is látszik (és akkor még nem is volt itt szó mitózis modellezésről [18], biológiai rendszerek zajosságáról [19] és a sejtciklus evolúciójáról [20]), hogy tudományos érdeklődésem igen szerteágazó. A rendszerbiológiai megközelítés felhasználásával izgalmas dinamikai viselkedést (pl. biológiai kapcsolók, oszcillátorok) mutató biológiai hálózatok megértését, kontrollálását tűztem ki célként. A sejtciklus kutatásból induló karrierem folyamán a sejtek osztódása, növekedése és ezek szabályozása a környezet és közeli sejtek által mindig is az egyik fő meghatározó irány volt. Pályám első szakaszán irodalmi adatokból kiinduló szimulációkkal foglalkoztam, később kísérletes együttműködő partnereim adataihoz kapcsolódó modellek születtek. A következő lépésben már doktorandusz hallgatóim kollaborációban

kísérletes laborokban végzett munkájuk eredményeire alapozva építettek modelleket. A pár éve elindított laboratóriumunkkal pedig már a kísérletek és a modellezés is egy helyen folynak. Az elkövetkező években remélhetőleg sok izgalmas anyaggal tudunk jelentkezni ebből a kombinált laborból.

### Irodalomjegyzék

- [1] Novak, B., Tyson, J.J., Gyorffy, B., Csikasz-Nagy, A. (2007) Irreversible cell-cycle transitions are due to systems-level feedback. *Nature Cell Biology*, **9**: 724-728. doi: 10.1038/ncb0707-724.
- [2] Hong, C.I., Zámorszky, J., Baek, M., Labiscsak, L., Ju, K., Lee, H., Larrondo, L.F., Goity, A., Siong Chong, H., Belden, W.J., Csikász-Nagy, A. (2014) Circadian rhythms synchronize mitosis in *Neurospora crassa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**: 1397-1402. doi: 10.1073/pnas.1319399111.
- [3] Dodgson, J., Chessel, A., Yamamoto, M., Vaggi, F., Cox, S., Rosten, E., Albrecht, D., Geymonat, M., Csikasz-Nagy, A., Sato, M., Carazo-Salas, R.E. (2013) Spatial segregation of polarity factors into distinct cortical clusters is required for cell polarity control. *Nature Communications*, **4**: 1834. doi: 10.1038/ncomms2813.
- [4] Ferrezuelo, F., Colomina, N., Palmisano, A., Garí, E., Gallego, C., Csikász-Nagy, A., Aldea, M. (2012) The critical size is set at a single-cell level by growth rate to attain homeostasis and adaptation, *Nature Communications*, **3**: 1012. doi: 10.1038/ncomms2015.
- [5] Rivero, D., Berná, L., Stefanini, I., Baruffini, E., Bergerat, A., Csikász-Nagy, A., de Filippo, C., Cavalieri, D. (2015) Hsp12p and PAU genes are involved in ecological interactions between natural yeast strains, *Environmental Microbiology*, **17**: 3069-3081. doi: 10.1111/1462-2920.12950.
- [6] Cavaliere, M., Sedwards, S., Tarnita, C.E., Nowak, M.A., Csikász-Nagy, A. (2012) Prosperity is associated with instability in dynamical networks, *Journal of Theoretical Biology*, **299**: 126-138. doi: 10.1016/j.jtbi.2011.09.005
- [7] Dalchau, N., Szép, G., Hernansaiz-Ballesteros, R., Barnes, C.P., Cardelli, L., Phillips, A., Csikász-Nagy, A. (2018) Computing with biological switches and clocks, *Natural Computing*, **17**: 761-779. doi: 10.1007/s11047-018-9686-x.
- [8] Grant, P.K., Szep, G., Patange, O., Halatek, J., Coppard, V., Csikász-Nagy, A., Haseloff, J., Locke, J.C.W., Dalchau, N., Phillips, A. (2020) Interpretation

- of morphogen gradients by a synthetic bistable circuit, *Nature Communications*, **11**: 5545. doi: 10.1038/s41467-020-19098-w.
- [9] Gray, B.F., Kirwan, N.A. (1974) Growth rates of yeast colonies on solid media, *Biophysical Chemistry*, **1**: 204–213. doi: 10.1016/0301-4622(74)80006-2.
- [10] Denoth Lippuner, A., Julou, T., Barral, Y. (2014) Budding yeast as a model organism to study the effects of age, *FEMS Microbiology Reviews*, **38**: 300–325. doi: 10.1111/1574-6976.12060.
- [11] Moreno, D.F., Jenkins, K., Morlot, S., Charvin, G., Csikász-Nagy, A., Aldea, M. (2019) Proteostasis collapse, a hallmark of aging, hinders the chaperone-start network and arrests cells in G1, *eLife*, **8**: e48240. doi: 10.7554/eLife.48240.
- [12] Moreno, D.F., Parisi, E., Yahya, G., Vaggi, F., Csikász-Nagy, A., Aldea, M. (2019) Competition in the chaperone-client network subordinates cell-cycle entry to growth and stress, *Life Science Alliance*, **2**: e201800277. doi: 10.26508/lsa.201800277.
- [13] Peter, J., de Chiara, M., Friedrich, A., Yue, J.X., Pflieger, D., Bergström, A., Sigwalt, A., Barre, B., Freel, K., Llored, A., Cruaud, C., Labadie, K., Aury, J.M., Istace, B., Lebrigand, K., Barbry, P., Engelen, S., Lemainque, A., Wincker, P., Liti, G., Schacherer, J. (2018) Genome evolution across 1,011 *Saccharomyces cerevisiae* isolates, *Nature*, **556**: 339–344. doi: 10.1038/s41586-018-0030-5.
- [14] Rizzetto, S., Priami, C., Csikász-Nagy, A. (2015) Qualitative and Quantitative Protein Complex Prediction Through Proteome-Wide Simulations, *PLoS Computational Biology*, **11**: e1004424. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004424.
- [15] Rizzetto, S., Moyses, P., Baldacci, B., Priami, C., Csikász-Nagy, A. (2018) Context-dependent prediction of protein complexes by SiComPre, *npj Systems Biology and Applications*, **4**: 37. doi: 10.1038/s41540-018-0073-0.
- [16] Miski, M., Keömley-Horváth, B.M., Megyeriné, D.R., Csikász-Nagy, A., Gáspári, Z. (2022) Diversity of synaptic protein complexes as a function of the abundance of their constituent proteins: A modeling approach, *PLoS Computational Biology*, **18**: e1009758. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009758.
- [17] Reguly, I.Z., Csercsik, D., Juhász, J., Tornai, K., Bujtár, Z., Horváth, G., Keömley-Horváth, B., Kós, T., Cserey, G., Iván, K., Pongor, S., Szederkényi, G., Röst, G., Csikász-Nagy, A. (2022) Microsimulation based quantitative

- analysis of COVID-19 management strategies, *PLoS Computational Biology*, **18**: e1009693. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009693.
- [18] Howell, R. S., Klemm, C., Thorpe, P. H., Csikász-Nagy, A. (2020). Unifying the mechanism of mitotic exit control in a spatio-temporal logical model. *PLOS Biology*, **18**: e3000917. doi: 10.1371/journal.pbio.3000917.
- [19] Chakravarty, S., Csikász-Nagy, A. (2021) Systematic Analysis of Noise Reduction Properties of Coupled and Isolated Feed-Forward Loops. *PloS Computational Biology*, **17**: e1009622. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009622.
- [20] Hernansaiz-Ballesteros, R. D., Földi, C., Cardelli, L., Nagy, L. G., Csikász-Nagy, A. (2021). Evolution of opposing regulatory interactions underlies the emergence of eukaryotic cell cycle checkpoints. *Scientific Reports*, **11**: 11122. doi: 10.1038/s41598-021-90384-3.



## GONDOLATOK A 2022-ES ORVOSI-ÉLETTANI NOBEL-DÍJ MARGÓJÁRA

Hajdu Tamás<sup>1</sup> és Pap Ildikó<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Eötvös Lóránd Tudományegyetem, TTK,  
Biológiai Intézet, Embertani Tanszék,  
e-mail: [tamas.hajdu@ttk.elte.hu](mailto:tamas.hajdu@ttk.elte.hu)

<sup>2</sup>Magyar Természettudományi Múzeum, Embertani Tár,

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, TTIK, Embertani Tanszék  
e-mail: [ildiko.pap.2@hotmail.com](mailto:ildiko.pap.2@hotmail.com)

A 2022-es élettani-orvosi Nobel-díjat Svante Pääbo „a kihalt emberszabásúak és az emberi evolúcióval kapcsolatos felfedezéseiért” kapta. Az 1985-ben a *Nature*-ben megjelent „*Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA*” cikket olvasva tudtuk meg, hogy milyen óriási jelentőséggel bír és mennyire előremutató az ilyen jellegű kutatás. Egész addig mindenki meggyőződése az volt, hogy egyiptomi múmiából lehetetlen DNS-t kivonni, mert a testek mumifikálása során alkalmazott eljárások elpusztítják azt. De megpróbálta...

Még ennél is sokkal merészebb gondolat volt a neandervölgyi fosszíliákból megkísérelni DNS kinyerését. Emlékezetes pillanat volt, amikor az antropológus szakma megdöbbenésére 2010-ben a *Science*-ben megjelent cikkben olyan paleogenetikai eredményekről számoltak be, amelyek több, évtizedek óta széles körben elfogadott tudományos elképzelést cáfoltak meg. Akkor talán néhány kutatóban felmerült, hogy ez Nobel-díjat érdemelne. De senki nem gondolta, hogy ez meg is történik. És épp a mi területünkről?

### **Ki is Svante Pääbo?**

Svante Erik Pääbo 1955. április 20-án született Stockholmban. Édesanyja Karin Pääbo, édesapja Sune Bergström Nobel-díjas svéd biokémikus. A házasságon kívül született fiút édesanyja, az észti származású kémikus nevelte fel, aki 1944-ben, 19 évesen menekült Svédországba a szovjet megszállás elől. Pääbo szerint életére tudós édesanyja volt a legnagyobb hatással, tőle kapta a legtöbb biztatást. Pääbónak édesapja házasságából 1955-ben született egy vele szinte egykorú féltestvére, Rurik Bergström. Pääbo svéd anyanyelvűként nőtt fel; egy 2012-es interjúban svédnek vallotta magát, akit „különleges kapcsolat fűz Észtországhoz”.

Tanulmányait az Uppsalai Egyetemen (Faculty of Humanities, University of Uppsala) végezte 1975-1981 között. Tudománytörténetet, egyiptológiát és orosz nyelvet is tanult. 1977-1980 között ugyanott orvosi tanulmányokat

folytatott. 1975-76 között egy évet szolgált a Svéd Védelmi Erőknél.

1979-1980 között rész munkaidőben kutatott és tanított a Sejtbiológiai Tanszéken (Department of Cell Biology, Uppsala), valamint a Roche Molekuláris Biológiai Intézetben (Roche Institute for Molecular Biology, Nutley, N.J. USA). 1981-1986 között PhD hallgatóként végezte kutatásait a Sejtkutatási Tanszéken (Department of Cell Research). PhD fokozatát 1986-ban szerezte meg az Uppsalai Egyetemen az adenovírusok E19 fehérjéjének immunrendszer moduláló hatását vizsgáló kutatásával. 1986-87 között Zürichben (Institute for Molecular Biology II, University of Zürich), majd 1987-1990 között Berkeley-ben (Department of Biochemistry, University of California at Berkeley, USA) posztdokorként végzett kutatásokat.

1990-ben orvosi genetikából habilitált és szerzett docensi címet (University of Uppsala). 1990-1998 között a müncheni egyetem (University of Munich, Germany) professzora. 1997-től a lipcsei Max Planck Evolúciós Antropológiai Intézet (Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, (Leipzig, Germany) igazgatója, majd 1999-től a Genetics and Evolutionary Biology (University of Leipzig) címzetes professzora. 2003-2015 között az Uppsalai Egyetem vendégprofesszora (Comparative Genomics). 2016 óta a londoni Természettudományi Múzeum tiszteletbeli kutatója, 2020 óta az Okinawa Institute of Science and Technology (Japan) professzora.

### **Mi vezetett a Nobel-díjig?**

2022-ben egy olyan tudományterület, az archeogenetika, a paleogenetika képviselője, Svante Pääbo kapott élettani-orvosi Nobel-díjat, amely terület bár mindössze néhány évtizede létezik, eredményeivel mégis jelentősen átformálta az emberi történelemmel, evolúcióval kapcsolatban megszerzett tudásunkat. A svéd Karolinska Intézet által odaítélt díj rövid indoklása szerint a kutató a rangos elismerést a kihalt emberfajok genomjának megismeréséért és az emberi evolúció kutatásáért kapta.

Bár a Pääbo által képviselt tudományterület első közleményei csak a 80-as években jelentek meg, ez a kutatási irány nem tekinthető gyökerek nélkülinek. Már az első archaeogenetikai elemzések tervezésekor is alapozhatott a genetika és biokémiai módszertani innovációira, amely az utóbbi évtizedekben ugrásszerűen fejlődik. Az ennek köszönhető metodikai repertoárral pedig olyan alapvető, a 19. század óta nagy vitát kavart tudományos kérdéseket is sikerült

megválaszolni, hogy vajon a neandervölgyi ember őse-e a mai embernek, vagy a modern ember a világ mely részén jelent meg.

Mivel a ma élő egyénekből származó genetikai minták általában nagy mennyiségben tartalmazzak jó megtartású örökítő anyagot, egy mai élőlényből származó genetikai mintával dolgozó kutató akár azt is gondolhatja, hogy ezeket az eredményeket a meglévő metodika és háttértudás birtokában nem lehetett nehéz produkálni. Pedig ez közel sincs így! Az egykor élt élőlények örökítő anyaga szinte minden esetben rendkívül töredékes, nehezen izolálható és azonosítható. Ahhoz, hogy a fenti kérdéseket sikerüljön megválaszolni, nem egyszerűen csak a más területen használt módszertan archaikus mintákra történő egyszerű automatikus átültetésére volt szükség, hanem számos úttörő és buktatóval teli kutatásra, valamint metodikai fejlesztésre.

Az egykor élt emberi csoportok, a kihalt emberfajok evolúciós kutatása mellett a svéd-észti kutató úttörő szerepet töltött be az archaeogenetika és paleogenetika létrejöttében is. Pääbónak tehát valószínűleg nem csak a Nobel-díj rövid indoklásában szereplő eredményei, az ezredforduló után megjelent, a korábban élt emberi fajokra vonatkozó nagyhatású paleogenetikai közleményei miatt ítélte oda a svéd Karolinska Intézet az orvosi Nobel-díjat; a döntésben talán szerepe lehetett annak a ténynek is, hogy a 80-as években úttörő szerepet játszva alapozta meg az archaeogenetikai tudományágát, publikálva az első archaikus humán DNS adatot [9]. Később pedig kísérletsorozatának eredményei alapján többek között felhívta a figyelmet arra is, hogy a PCR módszerrel folytatott archaeogenetikai elemzéseknél a minták beszennyeződése (kontaminációja) mekkora veszéllyel jár [10-12].

A 2022-es orvosi Nobel-díj odaítélésének indoklásában szereplő humán evolúciós kérdések már a 19. század közepe, a neandervölgyiek maradványainak megismerése óta foglalkoztatják az emberiség múltja iránt érdeklődő kutatókat és laikusokat. A neandervölgyi leletekről, a neandervölgyieknek a mai ember megjelenésével és elterjedésével kapcsolatos szerepéről az elmúlt több, mint 160 évben jelentős tudományos vita zajlott [1]. Egyes kutatók az elérhető neandervölgyi és a korai modern emberhez tartozó leletek alaktani sajátosságai alapján feltételezték, hogy a két faj képviselői keveredtek egymással [2, 4, 15, 16, 17]. Mások – a kutatók többsége – ezzel azonban teljesen ellentétes véleményt képviselt [7, 8].

Az áttörést a Pääbo és az általa vezetett paleogenetikai kutatócsoport érte el azzal, hogy kitartó munkájuknak köszönhetően a neandervölgyiek genomjának több mint 60%-át feltérképezték. Kimutatták, hogy a korai modern ember (többször is) keveredett a neandervölgyiekkel, és ez a keveredés minden, a Szaharától északra élő mai ember genomjában nyomott hagyott [3, 6]. Kutatásaiknak köszönhetően ma már ismerünk olyan kihalt emberfajt is, a Denisova-i embert, amelyet a paleoantropológiai kutatások megindulása óta először már nem a leletek morfológiai képe, hanem a csontokból és a fogakból kivont örökítő anyaga alapján sikerült azonosítani. Sőt, Pääbo kutatócsoportja kimutatta azt is, hogy ez a faj az Euráziába bevándorolt korai modern emberekkel, valamint a neandervölgyiekkel is keveredett, melynek eredményeként genetikai állományuk egy része még a mai populációk genomjában is egyértelműen kimutatható [5, 13, 14].

Svante Pääbo amellet, hogy megalapozott egy új tudományágat, kutatócsoportjával együtt kulcsszerepet játszott abban, hogy a korábbinál lényegesen többet tudjunk meg egykori őseinkről, rokonainkról, múltunkról. Úttörő szerepe, paleogenetikai eredményeinek jelentősége megkérdőjelezhetetlen. Biológiai antropológusként úgy véljük, hogy ezzel a rangos és megérdemelt elismeréssel a Karolinska Intézet és a Nobel-társaság egy olyan kutató munkásságát ismerte el, akinek eredményei nem csak az antropológia, de az egész természet-tudományos kutatás számára is megkerülhetetlen mérföldkőnek számítanak, és az általa kidolgozott módszerek, létrehozott eredmények szilárd alapját képezik minden olyan jövőbeli kutatásnak, amely az emberiség múltjának jobb megismerését célozza meg.

### Irodalomjegyzék

- [1] Condemi, S. (2006) 150 years of Neanderthal studies: old questions, new answers. In: Bodzsár, É. B., Susanne, C. (szerk.): Human evolution: facts and factors. *Biennial Books of EAA* **4**: 33–47.
- [2] Duarte, C., Mauricio, J., Pettitt, P.B., Souto, P., Trinkaus, E., et al (1999) The early Upper Paleolithic human skeleton from the Abrigo do Lagar Velho (Portugal) and modern human emergence in Iberia. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96**: 7604–9.
- [3] Green, R.E., Malaspinas, A.S., Krause, J., et al (2008) A complete Neandertal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing. *Cell*, **134**: 416–426.
- [4] Hawks, J.D., Wolpoff, M.H. (2001) The accretion model of Neandertal

- evolution. *Evolution*, **55**: 1474–85.
- [5] Krause, J., Fu, Q., Good, J.M., et al (2010) The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. *Nature* **464(7290)**: 894–897.
- [6] Prüfer, K., Racimo, F., Patterson, N., et al (2014) The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* **505**: 43–49.
- [7] Stringer, C. (2002) Modern human origins: progress and prospects. *Philos Trans R Soc London Ser B*, **357**: 563–79.
- [8] Stringer, C.B., Andrews, P. (1988) Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans. *Science*, **239**: 1263–68.
- [9] Pääbo, S. (1985) Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA. *Nature*, **314**: 644–45.
- [10] Pääbo, S. (1989) Ancient DNA: extraction, characterization, molecular cloning, and enzymatic amplification. *Proc Natl Acad Sci USA*, **86**: 1939–43.
- [11] Pääbo, S., Wilson, A.C. (1988) Polymerase chain reaction reveals cloning artefacts. *Nature*, **334**: 387–88.
- [12] Pääbo, S., Wilson, A.C. (1991) Miocene DNA sequences—a dream come true? *Curr Biol*, **1**: 45–46.
- [13] Reich, D., Green, R.E., Kircher, M., et al (2010) Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*, **468**: 1053–1060.
- [14] Reich, D., Patterson, N., Kircher, M., et al (2011) Denisova admixture and the first modern human dispersals into Southeast Asia and Oceania. *Am J Hum Genet*, **89**: 516–528.
- [15] Trinkaus, E., Duarte, C. (2000) The hybrid child from Portugal. *Sci Am*, **282**: 102–3.
- [16] Wolpoff, M.H., Hawks, J., Caspari, R. (2000) Multiregional, not multiple origins. *Am J Phys Anthropol*, **112**: 129–36.
- [17] Wolpoff, M.H., Hawks, J., Frayer, D.W., Hunley, K. (2001) Modern human ancestry at the peripheries: a test of the replacement theory. *Science*, **291**: 293–97.



**Hajdu Tamás** antropológus, habilitált egyetemi docens, az ELTE Embertani Tanszékének vezetője. A Magyar Biológiai Társaság főtíkára, az MTA Antropológiai Osztályközi Tudományos Bizottság titkára. Fő kutatási területe a Kárpát-medence különböző régészeti korszakaiban élt népségek populációtörténeti vizsgálata. Ezen belül szűkebb szakterülete a bronzkorban és a népvándorláskorban élt népségek életmódjának és vándorlásainak embertani kutatása. Paleopatológiai vizsgálatain során az egykor élt emberek csontmaradványait elemzi, különös tekintettel a specifikus fertőző megbetegedések és a daganatos megbetegedések csonttani tüneteire. Kutatómunkáját széleskörű hazai és nemzetközi együttműködésben végzi.



**Pap Ildikó** antropológus, a Magyar Természettudományi Múzeum Embertani Tárának 40 éven keresztül munkatársa, több mint két évtizedig vezetője, majd címzetes igazgatója. Az MTA Antropológiai Osztályközi Tudományos Bizottságának és a Magyar Biológiai Társaság Embertani Szakosztályának elnöke. Fő kutatási területe a régen élt népségek betegségeinek, egészségi állapotának vizsgálata. A XVIII. századi váci múmiákat elemző kutatócsoport vezetője. A Mohácsi Nemzeti Emlékhely III. számú tömegsírjának feltárási munkáinak antropológus helyettes vezetője. A Természettudományi Múzeum számos kiállításának készítője, a „Rejtélyek, Sorsok, Múmiák”, a „MúmiaVilág”, valamint a JVS „Múmiák világa” kiállítások szakmai rendezője.

## BIOKOMPATIBILIS LEGÓZÁS – KÉMIAI NOBEL-DÍJ 2022

*Kele Péter*

*ELKH Természettudományi Kutatóközpont, Szerves Kémiai Intézet,  
Lendület - Kémiai Biológia Kutatócsoport*

A szakemberek izgatottan várták 2022. október 5-én, hogy vajon kinek a nevét írhatjuk hozzá a kémiai Nobel-díjasok rangos közösségéhez. Előzetes találgatások persze mindig vannak: vajon mely kémiával kapcsolatos terület képviselői lesznek a kitüntetettek? Az előző években többször felmerült a klikk-kémia úttörőinek neve, és a nevezett napon most valóban K. Barry Sharpless és Morten Meldal számára ítélte oda a Nobel-bizottság a rangos elismerést a klikk-kémia alapjainak lefektetéséért. Az idei Nobel-díj harmadik kitüntetettje Carolyn R. Bertozzi volt, akinek neve az elmúlt 20 évben a klikk-reakciókon alapuló eljárások biológiai rendszerekben való alkalmazhatóságával, az ún. bioortogonális kémiával forrt össze [1].

### **Molekuláris legózás?**

A klikk-kémia legózáshoz hasonlítása onnan ered, hogy a Sharpless-által 2000-ben definiált terület feltételeinek megfelelő egyes kémiai építőelemeket akár változtatható sorrendben is, egyszerűen, jó hatásfokkal tudjuk összekapcsolni. Pont úgy, mint a népszerű építőjáték különböző formájú darabjait, változatos alakzatokat létrehozva. Az élő szervezeteket felépítő biopolimerek bioszintetikus folyamatait alapul véve Sharpless olyan reakciókat sorolt a klikk reakciók közé, melyek számos oldószerben, így akár vizes közegben, széles hőmérsékleti- és pH-skála mellett is megbízhatóan, jó hatásfokkal játszódhatnak le, mellékreakciók nélkül egyszerűen tisztítható termékeket eredményezve [2]. Nem sokkal később, Sharpless és Meldal egymástól függetlenül, egyidőben adtak számot felfedezésükről, mely egy 1963-ban leírt reakció [3] módosításáról szól (1A. ábra). Sharpless és Meldal felfedezte, hogy ha réz(I) ionokat adunk katalitikus mennyiségben azidok és láncvégi alkinok elegyéhez, a reakció, szinte 100%-os hozammal játszódik le szobahőmérsékleten, vizes közegben (1B. ábra) [4,5]. Számos kísérlet igazolta, hogy az azóta a klikk-kémia zászlóshajójává vált Cu(I)-katalizált azid-alkin cikloaddició (CuAAC) minden fenti feltételének megfelel és az évek során változatos alkalmazásokban hasznosították. A különböző építőelemekből levezethető vegyülettáráktól a bonyolult gyógyszerjelölt vegyületek előállításán és az anyagtudományon át a DNS-térképezésig szinte mindenhol találkozhatunk vele [6]. Még sejtek biomolekuláinak kémiai módosításai is kivitelezhetők e reakcióval, bár a szükséges rézionok mérgező

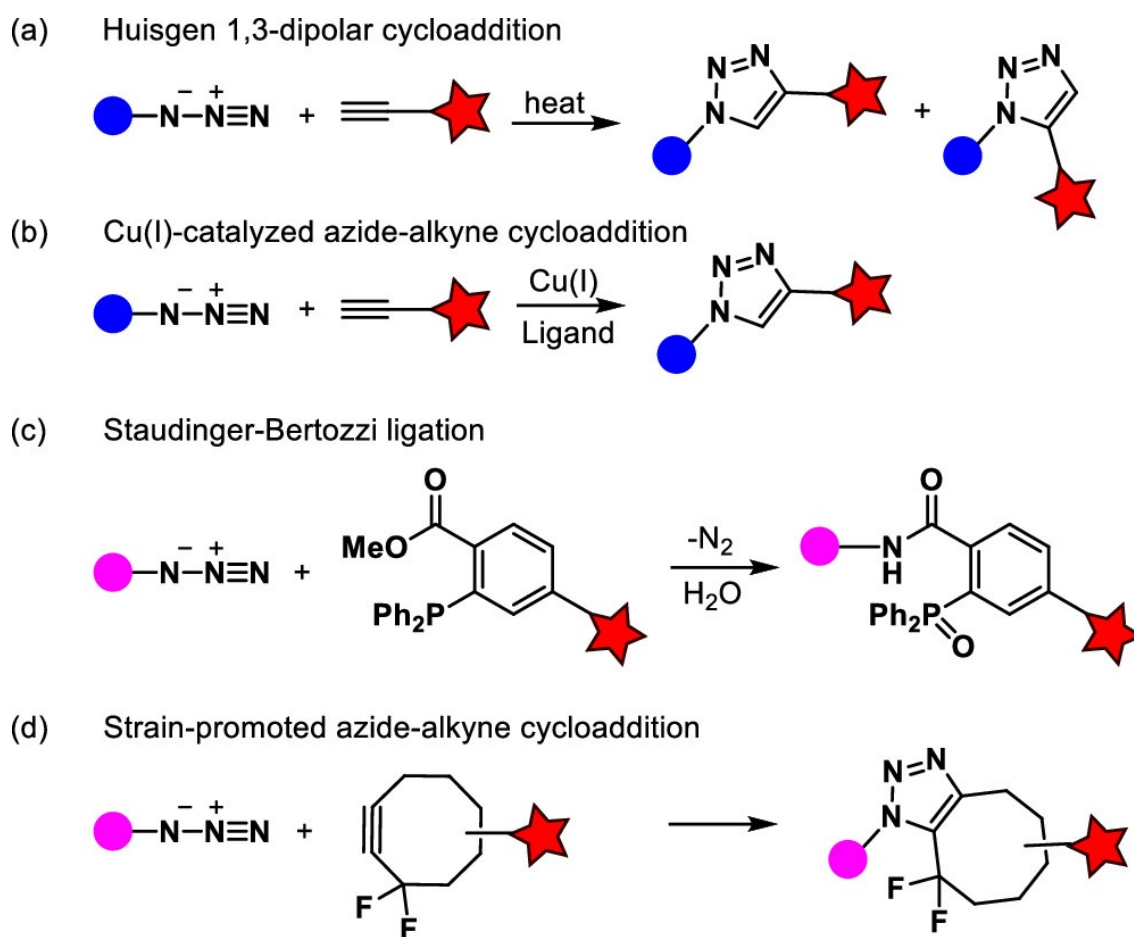
hatása miatt a réz-katalizált azid-alkin reakció élő sejtekben való alkalmazása erősen korlátozott. Történtek ugyan próbálkozások arra, hogy a Cu(I) ionokat a katalitikus tulajdonság megtartása mellett különféle ligandumokkal „ártalmatlanítsák”, ám ezek a megoldások nem terjedtek el a klikk-kémiát biológiai rendszerekben alkalmazni akaró kutatók körében [7].

A fehérjék kémiai módosítására alkalmas közismert eljárások, mint pl. a Cys és a Lys nukleofil oldalláncait pl. Michael-akceptorral vagy izotiocianáttal célzó megoldások, általánosan elterjedtek a biológiai rendszereket a kémia eszközével vizsgáló kutatók körében. Ezek a megoldások azonban csekély specificitással rendelkeznek. Némileg növelhető a kémiai módosítás szelektivitása, olyan módszerekkel, melyek ritkán előforduló, specifikus reaktivitással rendelkező aminosav-oldallancokat (Trp, Tyr) vesznek célba, ám ezek általában egyedi megoldásokat tesznek csak lehetővé. Vajon hogyan lehetne csak egy általunk kiszemelt biomolekulát helyspecifikusan módosítani kémiailag? Valószínűleg ez járhatott Carolyn Bertozzi fejében is, amikor egy merőben új megközelítést javasolt a probléma megoldására. A természetben előforduló motívumok helyett inkább olyan nem-természetes, biológiailag és kémiailag is inert funkciós csoportokra irányult a figyelme, melyek szelektív reakcióba vihetők egymással. Azonosított is egy ilyen reakciót, mely azidok Staudinger-féle, foszfánokkal történő redukcióján alapul. Olyan foszfán-származékokat fejlesztett ki, melyek egy elektrofil csapdát tartalmaztak, így alkalmasak a redukciós lépésben keletkező intermedier intramolekuláris befogására stabil kovalens kötés kiépülése mellett (1C. ábra). További megoldandó feladat volt a cél-biomolekulák előzetes módosítása az egyik ilyen nem-természetes motívummal. Bertozzi sejtek felszíni glikánstruktúráinak megismerésével foglalkozott. Megfigyelte, hogy a kisméretű aziddal módosított mannóz-származék (*N*-azidoacetylmannózamin), lehetővé teszi, hogy e cukor építőelemek a sejtek metabolizmusa segítségével épüljenek be a felszíni glikánstruktúrába. Az azóta Staudinger – Bertozzi ligációs eljárásaként ismert módszer hatékonyságát számos példán keresztül ismerhettük meg [8]. Bár az azidok és elektrofil csapdát tartalmazó foszfánok reakciója sok szempontból megfelel a Sharpless-által definiált klikk-kémiai feltételeknek, a reakció sebessége hagyott maga után kívánnivalót. Mivel a Cu(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció is nem-természetes, kémiailag és biológiailag inert funkciós csoportok közt játszódik le, joggal feltételezhetjük, hogy Bertozzi is felfigyelt rá és szívesen alkalmazta volna sejtek felszíni szénhidrátjainak tanulmányozására, ha nem lett volna ott az a fránya rézion. Alfred Blomquist 1953-ban leírta, hogy feszült gyűrűs cikloalkinok azidokkal



robbanásszerű gyorsasággal reagálnak [9]. Bertozzi meglátta a lehetőséget ebben az ugyancsak régóta ismert reakcióban, hogy az azid-alkin reakciót biokompatibilissé tegye [10].

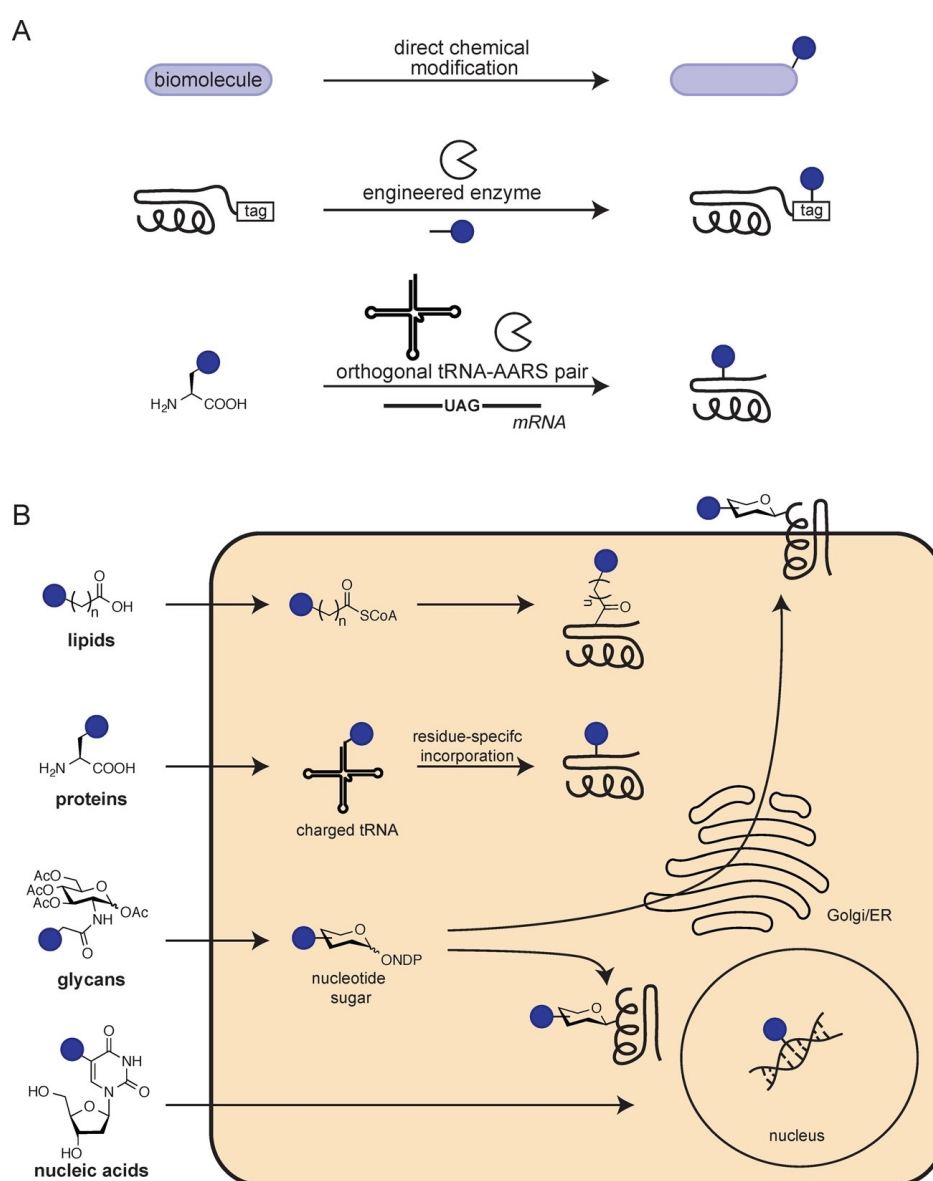
A hármas kötés gyűrűbe kényszerítése annyi többletenergiával látja el az alkin funkciós csoportot, ami lehetővé teszi, hogy azidokkal réz nélkül is lejátsszódjék a reakció, akár fiziológiás körülmények között is. Az így kivitelezett reakció ugyan nagyságrendekkel lassabban megy végbe, mint a rézzel katalizált verzió, az évek során a gyűrűfeszültség további növelésével, vagy különféle szubsztituensek segítségével sikerült ezt feltornászni a réz-katalizált változatot megközelítő sebességre (1D. ábra).



**1. ábra. Reakciók. A)** Huisgen 1,3-dipoláris cikloaddíció, **B)** azidok és alkinok Cu(I)-katalizált cikloaddíciója, **C)** a Bertozzi által kifejlesztett Staudinger – Bertozzi és **D)** gyűrűfeszültség által hajtott azid-alkin reakció (forrás: [6]).

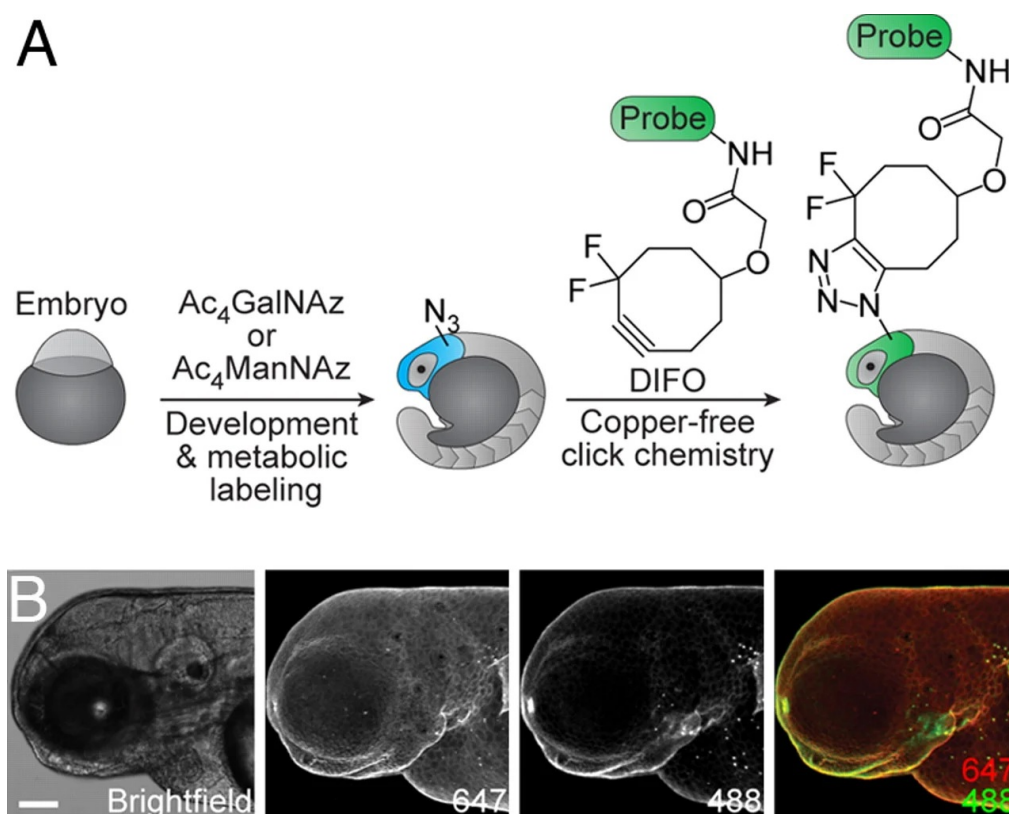
Ciklooktinek és azidok reakcióján kívül mára számos, szintén biokompatibilis, a klikk-kémia kritériumainak megfelelő kémiai átalakítást azonosítottak [11, 12]. Az összefoglaló néven bioortogonálisnak nevezett kémiai reakciók az átala-

kítások biokompatibilitására (bio) és kemoszelektivitására (ortogonális) utalnak [13, 14]. A bioortogonális reakciókban részt vevő funkciós csoportok szerkezet-idegenek, biológiailag inerteek, azaz biokompatibilisek és kémiai inertségüknek köszönhetően nem reagálnak az élő szervezetekben megtalálható számos kémiai funkciós csoporttal. Amikor viszont egy bioortogonális funkciós csoport találkozik a megfelelő bioortogonális reakciópartnerrel, szelektíven, gyorsan, stabil kovalens kötés kialakításával járó reakcióba lépnek egymással. A bioortogonális reakciók megalapozták egy új tudományterület, a kémiai biológia kialakulását, mely a kémia eszköztárát felhasználva célozza a biológiai folyamatok megismerését.



**2. ábra. A cél-biomolekulák bioortogonalizálása** **A)** közvetlen kémiai módosítással, enzimatis ligációval vagy genetikai kód kiterjesztésével, ortogonális tRNS/AARS segítségével. **B)** Bizonyos esetekben a bioortogonális funkciós csoportot hordozó építőelemek beépíthetők a sejtek metabolikus apparátusa által nem fehérjetípusú biomolekulákba. (forrás: [15]).

A bioortogonális kémiai módszerek általában egy kétlépéses folyamatot követnek [15]. Elsőként a cél-biomolekula helyspecifikus bioortogonalizálása történik, majd ezt követi az ellenoldali bioortogonális funkciós csoporttal ellátott módosító hozzáadása. Ez utóbbi lehet egy markervegyület (pl. fluoreszcens jelzővegyület, mágnesesén aktív vagy pozitron emisszióra hajlamos nuklid). A fentebb ismertetett, azido-cukrok metabolikus beépítésén alapuló, szénhidrátok kémiai módszerekkel való tanulmányozására alkalmas módszeren túl további lökést adott a bioortogonális kémia élő rendszerekben való alkalmazásához olyan technológiák fejlődése, melyek még hatékonyabban, és még jobb szelektivitással eredményezik a cél-biomolekulák előzetes bioortogonalizálását (2. ábra). A fehérjék N- vagy C-terminálisához fuzionált, enzimaktivitással rendelkező címkék (pl. Halo-, SNAP-, CLIP-tag) és hozzájuk kötődő bioortogonalizált, pl. ciklooktinnal módosított szubsztrátok nagy megbízhatósággal alkalmazhatók kiválasztott fehérjék láncvégi módosítására.



**3. ábra. Glikánok vizsgálata bioortogonális kémiai módszerrel. A)** Fejlődésben levő zebradánió embriók glikánstruktúrájának bioortogonalizálása azidomannóz metabolikus beépítésével. Az aziddal módosított sejtfelszíni szénhidrátok láthatóvá tétele fluoreszcensen jelzett ciklooktinnal. **B)** Metabolikusan aziddal bioortogonalizált zebradánió embrió fluoreszcens jelzése Alexa-647 ciklooktin reagenssel, 60 órával a megtermékenyítés után. Három órával később az Alexa-488 ciklooktinnal történt kezeléssel láthatóvá válnak az újonnan szintetizált glikánstruktúrák (forrás: [20]).

A genetikai kód kiterjesztésén alapuló, nem-természetes aminosavak helyspecifikus beépítésére alkalmas módszerrel pedig lehetővé vált egy adott fehérje szinte bármely pontjának bioortogonális módosítása. Nukleinsavak általános, a metabolizmus segítségével történő, nem-természetes nukleotidokkal való bioortogonalizálásán kívül lehetséges nem-természetes építőelemek helyspecifikus beépítése pl. PCR technológiával [16]. Találhatunk példákat továbbá bioortogonalizált foszfolipidek kémiai biológiai alkalmazására is [17]. Ennek megfelelően a bioortogonális kémiai megközelítésen alapuló kémiai biológiai alkalmazásokat szép számmal találunk a szakirodalomban az egyszerű jelölésektől a protein-profilírozáson át a különböző képződiagnosztikai eljárásokig [18]. Nagyszámú, bioortogonális kémiai megközelítésen alapuló tanulmány köthető Bertozzi nevéhez, melyekben sejtek felszíni szénhidrát struktúrájának szerepét vizsgálják fluoreszcens markerek segítségével, pl. az embrionális fejlődésben (3. ábra) [19, 20].

### Irodalomjegyzék

- [1] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/press-release/>
- [2] Kolb, H.C., Finn, M.G., Sharpless, K.B. (2001) Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew Chem Int Ed*, **40**: 2004.
- [3] Huisgen, R. (1963) 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew Chem Int Ed*, **2**: 565-598.
- [4] Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V.V., Sharpless, K.B. (2002) A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes. *Angew Chem Int Ed*, **41**: 2596-2599.
- [5] Tornøe, C.W., Christensen, C., Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J Org Chem*, **67**: 3057-3064.
- [6] Wu, P. (2022) The Nobel Prize in Chemistry 2022: Fulfilling Demanding Applications with Simple Reactions. *ACS Chem Biol*, **17**: 2959-2961.
- [7] Li, S., Wang, L., Yu, F., Zhu, Z., Shobaki, D., Chen, H., Wang, M., Wang, J., Qin, G., Erasquin, U.J., Ren, L., Wang, Y., Cai, C. (2017) Copper-Catalyzed Click Reaction on/in Live Cells. *Chem Sci*, **8**: 2107-2114.
- [8] Saxon, E., Bertozzi, C.R. (2000) Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction. *Science*, **287**: 2007-2010.
- [9] Blomquist, A.T., Liu, L.H. (1953) Many-membered Carbon Rings. VII. Cycloöctyne. *J Am Chem Soc*, **75**: 2153-2154.
- [10] Agard, N.J., Prescher, J.A., Bertozzi, C.R. (2004) A strain-promoted [3 + 2]

- azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. *J Am Chem Soc*, **126**: 15046-15047.
- [11] Cserép, G.B., Herner, A., Kele, P. (2015) Bioorthogonal fluorescent labels: a review on combined forces. *Methods Appl Fluoresc*, **3**: 042001.
- [12] Smeenk, M.L.W.J., Agramunt, J., Bongers, K.M. (2021) Recent developments in bioorthogonal chemistry and the orthogonality within. *Curr Opin Chem Biol*, **60**: 79-88.
- [13] Prescher, J.A., Bertozzi, C.R. (2005) Chemistry in living systems. *Nat Chem Biol*, **1**: 13-21.
- [14] Sletten, Ellen M., Bertozzi, C.R. (2009) Bioorthogonal Chemistry: Fishing for Selectivity in a Sea of Functionality. *Angew Chem Int Ed*, **48**: 6974-6998.
- [15] Patterson, D.M., Nazarova, L.A., Prescher, J.A. (2014) Finding the Right (Bioorthogonal) Chemistry. *ACS Chem Biol*, **9**: 592-605.
- [16] Krell, K., Harijan, D., Ganz, D., Doll, L., Wagenknecht, H.-A. (2020) Postsynthetic Modifications of DNA and RNA by Means of Copper-Free Cycloadditions as Bioorthogonal Reactions. *Bioconjugate Chem*, **31**: 990-1011.
- [17] Hang, H.C., Wilson, J.P., Charron, G. (2011) Bioorthogonal chemical reporters for analyzing protein lipidation and lipid trafficking. *Acc Chem Res*, **44**: 699-708.
- [18] Scinto, S.L., Bilodeau, D.A., Hincapie, R., Lee, W., Nguyen, S.S., Xu, M., Am Ende, C.W., Finn, M.G., Lang, K., Lin, Q., Pezacki, J.P., Prescher, J. A., Robillard, M.S., Fox, J.M. (2021) Bioorthogonal chemistry. *Nat Rev Methods Primers*, **1**: 30.
- [19] Laughlin, S.T., Baskin, J.M., Amacher, S.L., Bertozzi C.R. (2008) In Vivo Imaging of Membrane-Associated Glycans in Developing Zebrafish. *Science*, **320**: 664-667.
- [20] Laughlin, S.T., Bertozzi, C.R. (2009) Imaging the glycome. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* , **106**: 12-17.



**Kele Péter** kiemelkedő szakmai tevékenysége, hogy a bioortogonális kémiára épülő kémiai biológiai kutatásokat hazánkban meghonosította. Kutatási területén belül elsősorban intracelluláris fehérjék jelölése terén ért el jelentős eredményeket. Munkája során elsőként alkalmazott kölcsönösen ortogonális bioortogonális kémiai reakciókat fehérjék kétszeres jelölésére. Az általa vezetett kutatócsoport eredményeihez köthető a többszörösen fluorogén bioortogonális jelzővegyületek és a feltételesen aktiválható fotolabilis védőcsoportok koncepcióinak bevezetése. A csoportjában kifejlesztett bioortogonálisan alkalmazható, szuperfelbontású képalkotásra is alkalmas jelzővegyületek közül több kereskedelmi forgalomban is hozzáférhető. Ugyancsak kiemelendők azok a kutatásai, melyek hidofil bioortogonális reagensek fejlesztését és azok beépítését célozták, genetikailag kódolható nem-természetes aminosavakba. Az Európai Kémia Társaság „Chemistry Europe Fellow” kitüntetettje. A két évente átadásra kerülő díj rangos szakmai elismerés, a 2020/21 évfolyam díjazottjai közé egyetlen magyarként került be.

## **FELHÍVÁS**

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

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

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

A beküldés folyamatos.

***A Biokémia szerkesztőbizottsága***

## PHD DISSZERTÁCIÓK BEMUTATÁSA BEHARANGOZÓ

Szenior kutatóként tisztában vagyok vele – s azt gondolom, a kísérletes munkát végző kutatótársaim nevében is állíthatom ezt –, hogy a szakmai eredményeim, eredményeink nem születhettek volna meg azok nélkül a doktoranduszok nélkül, akikkel együtt dolgozhattam, dolgozhattunk. Az utánpótlás, a fiatal munkatársak tehetsége és szorgalma a tudományos haladás egyik legfontosabb előmozdítója. Az utánpótlásnevelés legfelsőbb szintje intézményes formában a doktori iskolákban folyik, amely lezárásaként a doktoranduszoknak önálló kutatómunkájuk eredményeit egy disszertációban kell összefoglalniuk és azt egy tudós grémium előtt bemutatniuk. Amennyiben ezt sikerrel teljesítik, elnyerik a *Philosophiæ Doctor* (PhD) címet.

A középkori alapokon nyugvó, a mai értelemben a tudományos életpályára lépést szentesítő doktori fokozatot először az 1800-as években a berlini Humboldt (akkori nevén Friedrich-Wilhelm) Egyetemen adták át, majd a 20. század elejétől az angolszász országok vezették be, ma pedig az egész világon ugyanazt jelenti - a birtokosa hiteles kutatóként vehet részt a tudományok művelésében. Magyarországon 1993 óta a PhD az egyedüli tudományos fokozat, amelyet egyetemek jogosultak kiállítani, s az élettudományok területén jelenleg hat doktori iskolában lehet megszerezni.

Szabad legyen itt néhány statisztikai adattal bemutatni, hogy a magyar élettudományi kutatóközösség derékhadához a kezdetektől számítva az egyes doktori iskolák hány PhD fokozat kiállításával járultak hozzá (az adatok a <https://doktori.hu> weboldalról származnak; a 28 év összesített száma 1980):

- Juhász-Nagy Pál Doktori Iskola, Debreceni Egyetem: 209
- Biológia Doktori Iskola, Eötvös Loránd Tudományegyetem: 707
- Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola, Pázmány Péter Katolikus Egyetem: 102
- Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskola, Pécsi Tudományegyetem: 118
- Molekuláris orvostudományok Doktori Iskola, Semmelweis Egyetem: 301
- Biológia Doktori Iskola, Szegedi Tudományegyetem: 475
- Biológiai tudományi Doktori Iskola, Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem: 78

A Biokémia folyóirat szerkesztőbizottságában felmerült, hogy a bárki számára

élőben meghallgatható, de korlátozott nyilvánosságú doktori védések és a szintén nem túl széles körben olvasott doktori disszertációk mellett egy új rovat keretében teremtsünk lehetőséget a kutatói pályára álló, a tudományos fokozatukat éppen megszerző fiatalok számára az eredményeik rövid formában történő bemutatására. Ugyan készül minden értekezés mellé egy téziszfüzet, de úgy gondoljuk, hogy egy pár oldalas, illusztrációkkal ellátott összefoglaló közlésével szélesebb nyilvánossághoz jutnak a tudomány jövőjét képviselő fiataljaink.

A rovat gondozását e sorok írója vállalta el, aki maga is egy doktori iskolát vezet (ELTE, BDI), és úgy érezte, hogy a doktoranduszok is örömmel veszik, ha „disszemináljuk” az eredményeiket. A rovat első jelentkezésekor, a jelen számban az ELTE Biológia Doktori Iskola négy, 2021-ben fokozatot szerzett doktorandusza mutatja be röviden az eredményeit.

A jövőt tekintve a ELTE végzett doktoranduszait én kérem fel az összefoglalók megírására, de biztatok minden, a Biokémiát olvasó doktori témavezetőt, hogy kérjék meg doktoranduszaikat, hogy éljenek ezzel a lehetőséggel, és kérek minden PhD védéshez közeledő doktorandusz olvasónkat is, hogy küldjenek nekem összefoglalókat a disszertációjukban bemutatott eredményeikről.

A kéziratokat, a Biokémia újság honlapján (<http://mbkegy.hu/apps/mbkegy/pages/index.html#!/ContentById/900>) megtalálható formai követelmények betartásával, az itt közölt első összefoglalókat mintául véve írják meg és küldjék az e-mail címemre ([nyitray@elte.hu](mailto:nyitray@elte.hu)).

**Nyitray László**  
**Szerkesztőbizottsági tag**



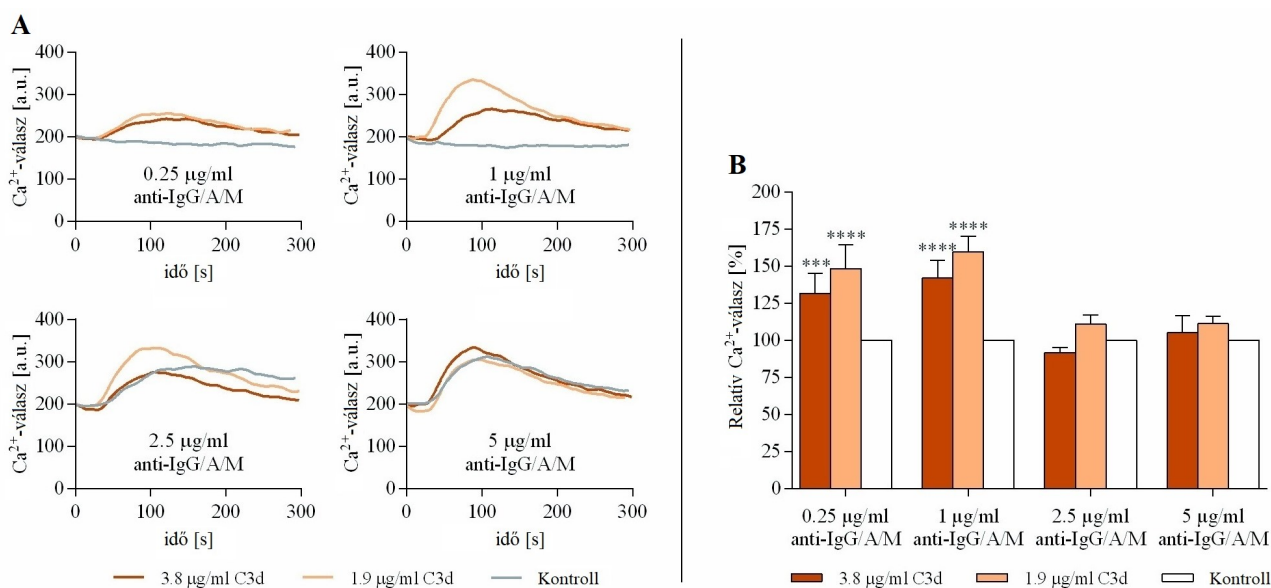
## A 2-ES TÍPUSÚ KOMPLEMENTRECEPTOR (CR2, CD21) A B-SEJT RECEPTOR (BCR) GÁTLO KORECEPTORA EMBERI B-SEJTEKEN

**Kovács Kristóf György**  
**Eötvös Loránd Tudományegyetem, Immunológiai Tanszék,**  
**MTA-ELTE Immunológiai Kutatócsoport,**  
**Biológia Doktori Iskola, Immunológia Doktori Program**  
**e-mail: [kkristofgy@gmail.com](mailto:kkristofgy@gmail.com)**

**Témavezető: Dr. Erdei Anna**

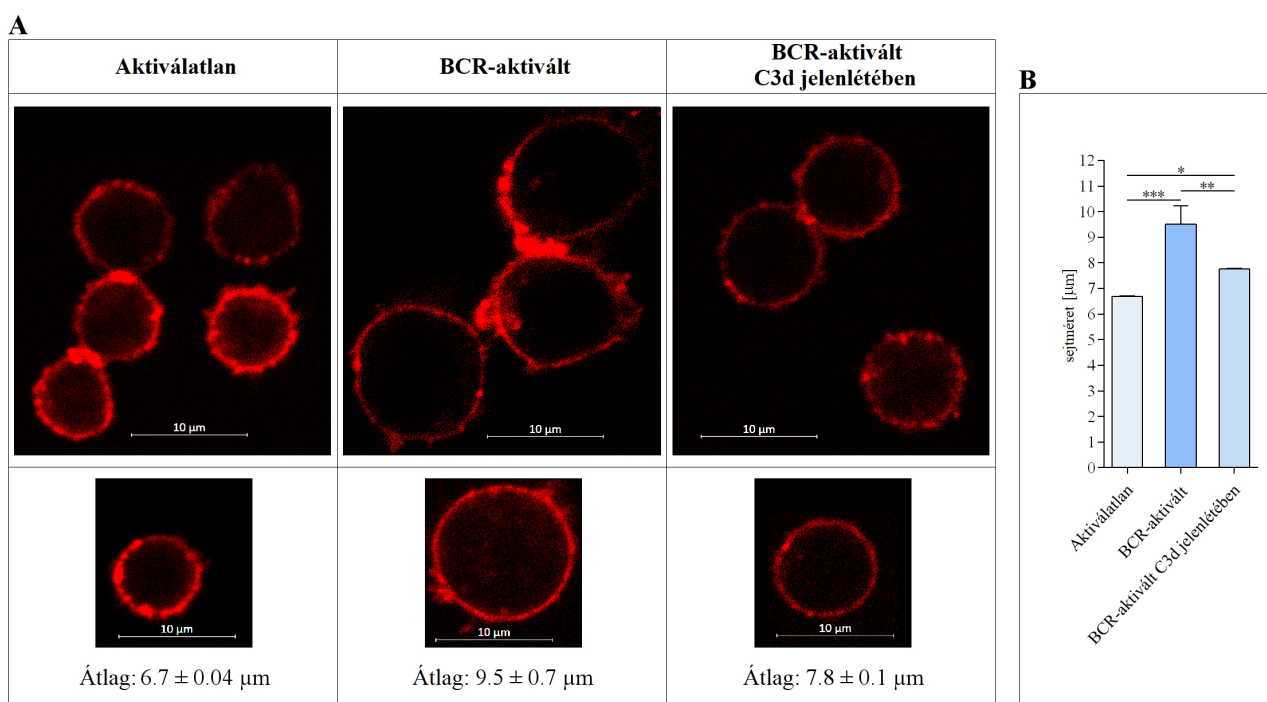
Pontosan 50 év telt el azóta, hogy M.B. Pepys elsőként ismerte fel, hogy a C3 komplementkomponens az egér B-sejtek működését megváltoztathatja, és így kapcsolatot létesít a veleszületett és az adaptív immunrendszer között [1]. A komplementrendszer szerepének tisztázása a B-limfociták sejtfunkcióinak szabályozásában napjainkban is számos kutatás fókuszában áll.

Dempsey és munkatársai egér B-sejtek vizsgálatával kimutatták, hogy a 2-es típusú komplementreceptor (CR2, CD21) és a B-sejt receptor (BCR) keresztükötése a CR2 fő liganduma, a C3d fragmentum által opszonizált antigének révén dóziszfüggően fokozza a humorális immunválaszt egerekben azáltal, hogy az egér B-limfociták aktivációs küszöbét szignifikánsan csökkenti [2].



**1. ábra. A BCR és a CR2 keresztükötése beindítja a Ca<sup>2+</sup>-választ, melyet az önmagában, szuboptimális dózisban adott BCR-ligandum nem vált ki. A) Egy reprezentatív mérés eredményei. B) 3 független donor esetében nyert eredmények összehasonlítása a 100%-nak vett kontroll (csak BCR-stimulált) mintákkal, a Ca<sup>2+</sup>-válaszgörbék csúcserősségeivel  $\pm$  SD feltüntetésével. \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$ .**

Emberben ugyanakkor mindezt nem bizonyították, továbbá a humán B-sejtek ezirányú vizsgálatának szakirodalma ellentmondásos. Ennek ellenére „tankönyvi dogmává” vált, hogy az egér CR2-höz hasonlóan, a humán CR2 is aktiváló koreceptorként működik a BCR számára, és így a C3d komplement-fehérje az emberben is alkalmazható lehet az immunválasz fokozására, mint molekuláris adjuváns.

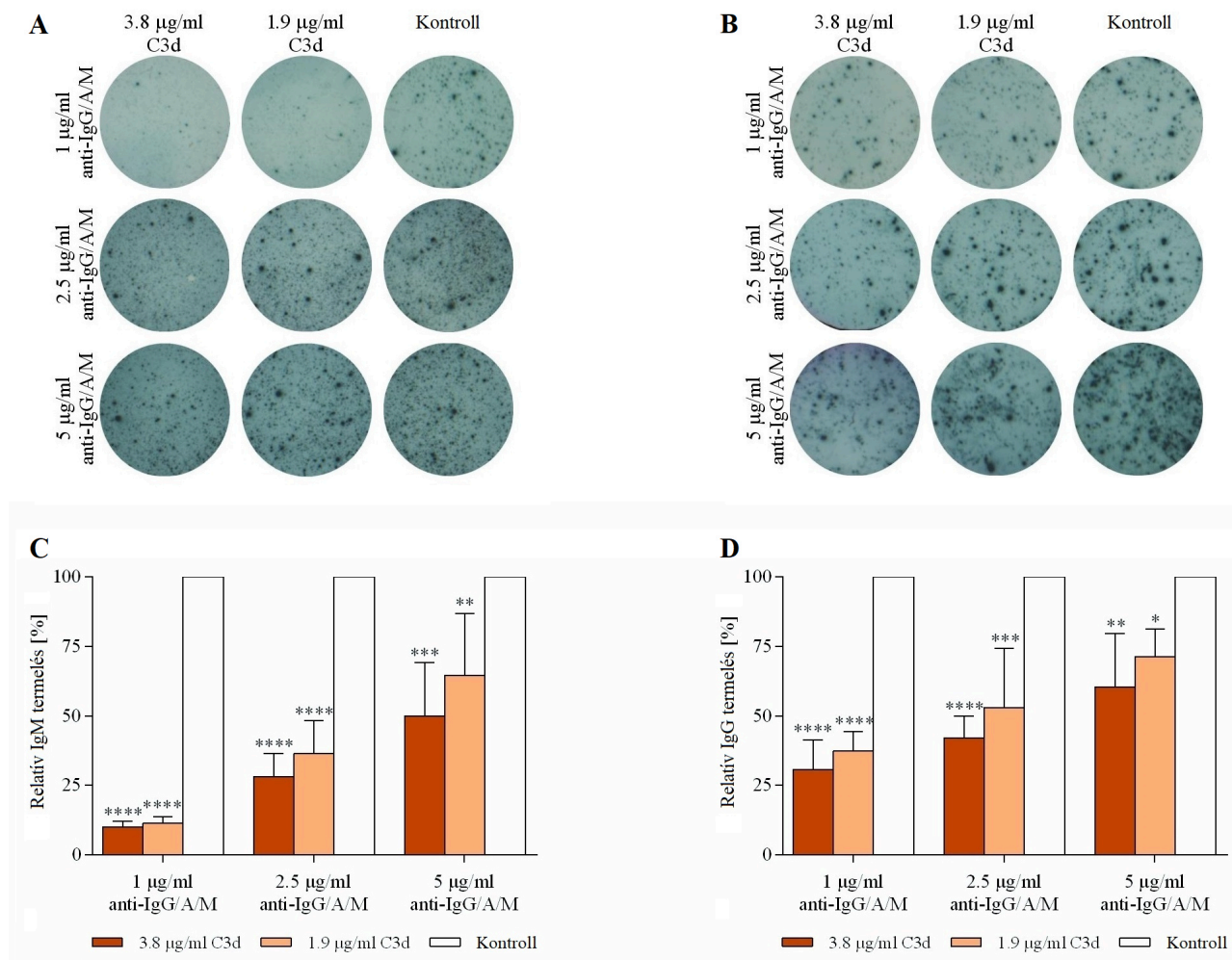


**2. ábra. A CR2 és a BCR keresztközése szignifikánsan gátolja az emberi B-limfociták BCR-aktiváció által indukált sejtciklus-progresszióját és blasztogenezisét. A) Egy reprezentatív mérés eredményei a B-sejtek átmérőjének változását szemléltetik, CD19-re specifikus, Alexa Fluor 555-tel konjugált antitestekkel jelölve és Zeiss LSM 800 konfokális lézerpáztázó mikroszkóppal vizsgálva. B) 3 donor esetében kapott eredmények összehasonlítása a sejtméret átlagai  $\pm$  SD feltüntetésével. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .**

Doktori munkám a humán CR2 pozitív koreceptor funkciójának vonatkozásában uralkodó tankönyvi dogma felülvizsgálatára irányult. Célul tűztük ki a CR2 hatásának tisztázását az emberi tonsillából, valamint vérből izolált B-limfociták BCR-közvetített sejtfuncióira.

Eredményeink azt mutatják, hogy a csupán BCR-stimulusként szolgáló anti-IgG/A/M reagenst alacsony koncentrációban adva nem befolyásolja a B-sejtek intracelluláris szabad  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációját, míg magasabb koncentrációban  $\text{Ca}^{2+}$ -választ vált ki a sejtekben. Akkor azonban, ha a sejtekhez az alacsony koncentrációjú anti-IgG/A/M és a C3d előre kialakított komplexét adtuk, szignifikánsan fokozott  $\text{Ca}^{2+}$ -választ detektáltunk (1. ábra). Mivel ebben

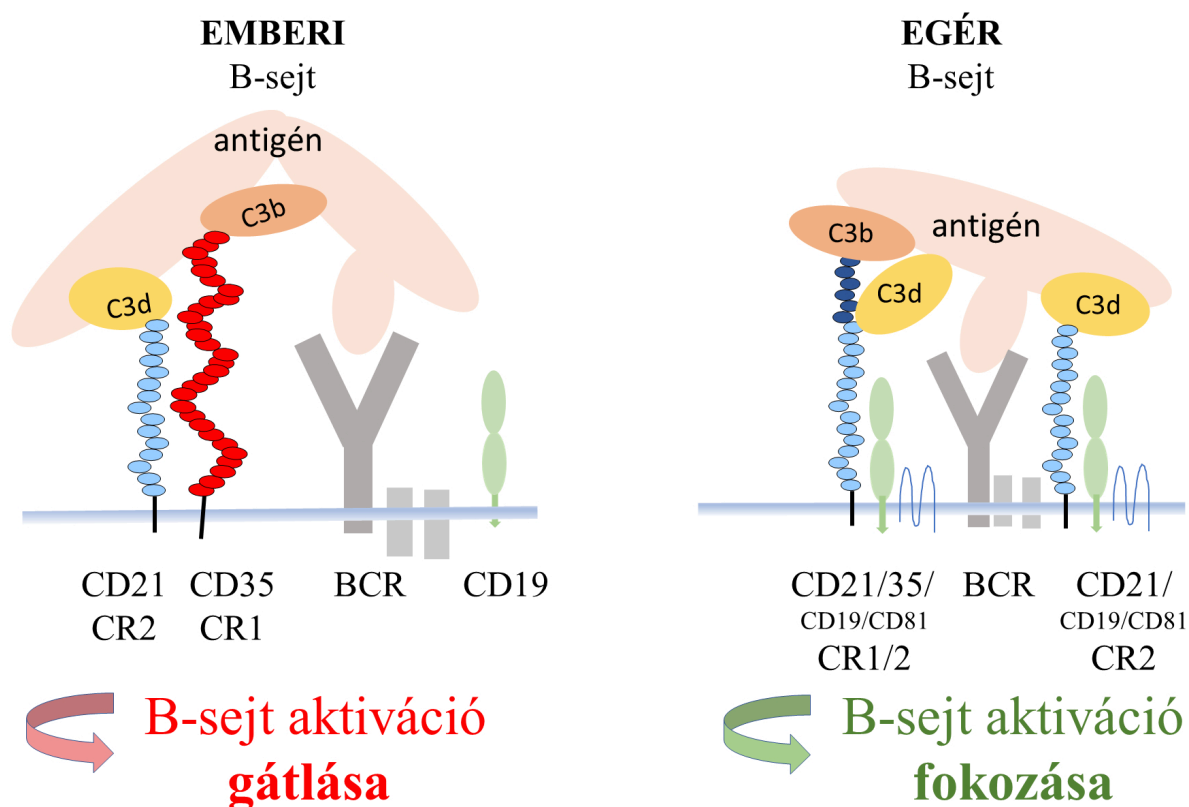
az esetben az NF- $\kappa$ B jelpálya érintetlen marad, a fokozott  $\text{Ca}^{2+}$ -válasz azt jelzi, hogy a CR2 és a BCR keresztkötésének hatására egy CR2-közvetített szignalizációs útvonal indul be az emberi B-limfocitákban.



**3. ábra. A BCR CR2-vel történő keresztkötése az emberi B-limfociták IgM és IgG termelését szignifikánsan és dóziszfüggően gátolja.** Egy reprezentatív mérés ELISpot-eredményei az **A)** IgM-et és az **B)** IgG-t termelő B-sejtek mennyiségét szemléltetik. 3 független donortól kapott eredmények összehasonlítása a 100%-nak vett kontroll (csak BCR-stimulált) mintákkal, az **C)** IgM-et és az **D)** IgG-t termelő B-sejtek mennyiségének átlagaival  $\pm$  SD feltüntetésével. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

Ezt követően megvizsgáltuk, hogy a két receptor együttes stimulálása hogyan befolyásolja emberi B-limfociták BCR-indukált sejtfuncióit. Azt tapasztaltuk, hogy a BCR CR2-vel történő keresztkötése szignifikánsan és dóziszfüggően gátolja a B-sejtek legkorábbi fenotípusos aktivációs markere, a CD69 expresszióját, valamint a gyulladást kiváltó IL-6 citokin termelését. Megállapítottuk továbbá, hogy a CR2 és a BCR keresztkötése szignifikánsan gátolja a sejtciklus progresszióját és a B-sejtek blasztogenezisét (2. ábra).

Fontos kiemelni, hogy a humán CR2 ezen funkciója ellentétes az egér B-limfociták esetében megfigyeltekkel, ugyanis az egér B-sejtek S-fázisba lépését és ezáltal a sejtek növekedését, valamint differenciálódását elősegíti a C3d [3, 4].



**4. ábra. Emberi B-sejteken a CR2 a BCR-függő aktivációt gátolja, míg egérben fokozza.**

A fentiek alapján megállapítottuk, hogy az emberi B-sejtek esetében a CR2 és a BCR keresztkötése szignifikánsan és dózisfüggően gátolja mind a BCR-indukált proliferációt, mind a BCR-aktiváció által beindított ellenanyag-termelést. Eredményeink szerint a C3d ligandum a szuboptimális BCR-stimulusok esetében gátolta legerőteljesebben a sejtek IgM- és IgG-termelését (3. ábra). A blasztogenezis, a proliferáció és az ellenanyagválasz vizsgálata során nyert eredményeink arra utalnak, hogy a C3d a sejtciklus progressziójának gátlása révén megakadályozza a nyugvó B-sejtek ellenanyag-termelő plazmasejtek irányában történő differenciálódását emberben.

Korábban azt feltételezték, hogy az egér B-sejtekhez hasonlóan, az emberi B-limfociták membránjában is trimolekuláris komplexet alkot a CD19, a CD81 és a CR2 molekula, melyben a CD19 indítja be a jelátviteli folyamatokat. Tuveson és munkatársai azonban bizonyították, hogy az emberi B-sejtek membránjában a CR2 az 1-es típusú komplementreceptorral (CR1, CD35) formál komplexet,

melyből a CD19 kizáródik [5]. Kutatócsoportunk korábban bizonyította, hogy az emberi B-sejteken a CR1 a BCR-közvetített B-sejt aktiváció erőteljes inhibitora [6-9].

Mindez arra utal, hogy emberben a BCR-közvetített B-sejt funkciók CR2 általi gátlásának hátterében a CR1/CR2 komplexek jelenléte áll, melyekben a CR1 gátló jelátvitelének beindulása érvényesülhet. Így kutatásunk eredményei a tankönyvi dogmát átírják, hiszen az emberi B-sejteken a CR1 és a CR2 a BCR-közvetített funkciókat gátolja, ellentétben az egér B-sejtekkel, melyekben fokozza azokat (4. ábra). Ennek megfelelően a C3d nem szolgálhat molekuláris adjuvánsként az emberben, ellentétben a korábban remélt hatástól.

A most bemutatott eredményekből arra lehet következtetni, hogy az egér rendszerek vizsgálata során nyert adatok csak alapos körültekintéssel és megfelelő kísérleti eredmények birtokában vonatkoztathatók az emberre.

### A doktori dolgozat alapjául szolgáló publikációk

Kovács, K.G., Mácsik-Valent, B., Matkó, J., Bajtay, Z., Erdei, A. (2021) Revisiting the Coreceptor Function of Complement Receptor Type 2 (CR2, CD21); Coengagement With the B-Cell Receptor Inhibits the Activation, Proliferation, and Antibody Production of Human B Cells. *Frontiers in Immunology*, **12**: 1–11.

Erdei, A., Kovács, K.G., Nagy-Baló, Z., Lukácsi, S., Mácsik-Valent, B., Kurucz, I., Bajtay, Z. (2021) New aspects in the regulation of human B cell functions by complement receptors CR1, CR2, CR3 and CR4. *Immunology Letters*, **237**: 42–57.

### Irodalomjegyzék

- [1] Pepys, M.B. (1972) Role of Complement in Induction of the Allergic Response. *Nature New Biology*, **237**: 157–159.
- [2] Dempsey, P.W., Allison, M.E.D., Akkaraju, S., Goodnow, C.C., Fearon, D.T. (1996) C3d of Complement as a Molecular Adjuvant: Bridging Innate and Acquired Immunity. *Science*, **271**: 348–350.
- [3] Erdei, A., Melchers, F., Schulz, T., Dierich, M. (1985) The action of human C3 in soluble or cross-linked form with resting and activated murine B lymphocytes. *European Journal of Immunology*, **15**: 184–188.
- [4] Melchers, F., Erdei, A., Schulz, T., Dierich, M.P. (1985) Growth control of activated, synchronized murine B cells by the C3d fragment of human complement. *Nature*, **317**: 264–267.
- [5] Tuveson, D.A., Ahearn, J.M., Matsumoto, A.K., Fearon, D.T. (1991) Molecular Interactions of Complement Receptors on B Lymphocytes: A

- CR1/CR2 Complex Distinct from the CR2/CD19 Complex. *Journal of Experimental Medicine*, **173**: 1083–1089.
- [6] Józsi, M., Prechl, J., Bajtay, Z., Erdei, A. (2002) Complement Receptor Type 1 (CD35) Mediates Inhibitory Signals in Human B Lymphocytes. *Journal of Immunology*, **168**: 2782–2788.
- [7] Kremlitzka, M., Polgár, A., Fülöp, L., Kiss, E., Poór, G., Erdei, A. (2012) Complement receptor type 1 (CR1, CD35) is a potent inhibitor of B-cell functions in rheumatoid arthritis patients. *International Immunology*, **25**: 25–33.
- [8] Kremlitzka, M., Mácsik-Valent, B., Polgár, A., Kiss, E., Poór, G., Erdei, A. (2016) Complement Receptor Type 1 Suppresses Human B Cell Functions in SLE Patients. *Journal of Immunology Research*, **2016**: 5758192.
- [9] Mácsik-Valent, B., Nagy, K., Fazekas, L., Erdei, A. (2019) Complement Receptor Type 1 (CR1, CD35), the Inhibitor of BCR-Mediated Human B Cell Activation, Differentially Regulates TLR7, and TLR9 Induced Responses. *Frontiers in Immunology*, **10**: 1–12.

**Hungarian Molecular Life Science Conference 2023**

24-26 March 2023 | Hotel Eger Park



**Dear Colleagues,**

The **Hungarian Biochemical Society (MBKE)** representing the disciplines of biochemistry and molecular biology, and the **Hungarian Genetics Society (MAGE)** acting for genetics, cell- and developmental biology, organize their sixth joint conference, entitled

**„Hungarian Molecular Life Sciences 2023”,**

**in Eger, Hungary, between 24-26. March, 2023.**

By organizing this event, also promoted by the Hungarian Society for Bioinformatics, our scientific societies are committed to maintaining the traditions, which started with the first “Hungarian Molecular Life Sciences” meeting in 2013. Scientists from institutions of higher education and research institutes of Hungary, as well as of some foreign countries, are anticipated to attend the meeting. The goal of the conference is to establish a common forum for colleagues working in the fields of biochemistry, cell and structural biology, developmental biology, classic and molecular genetics, molecular biology of human diseases, systems biology, synthetic biology, proteomics, genomics, epigenetics, and bioinformatics. In addition, we believe that our conference will provide excellent opportunities for personal discussions in a creative and friendly atmosphere.

The meeting will be held in the conference center of Hotel Eger&Park in Eger, the same venue where we have already had several successful meetings over the past years. The location was chosen to host the lecture halls, the poster exhibition area and that of the company exhibitors in one building, together with the restaurants and social rooms, providing ample possibilities for professional conversations and recreational activities alike.

Hereby we kindly invite you to participate in the Hungarian Molecular Life Sciences 2023 conference. We count on your contribution to a scientific symposium with great atmosphere that will be memorable and beneficial for the whole Community of the Hungarian molecular life sciences. The official language of the conference is English.

For further information, please visit the following webpage <https://hunlifesci.hu/>

The congress is organized in collaboration with Diamond Congress, Co. (<https://www.diamond-congress.hu/>). Please, do not hesitate to contact them regarding questions you might have on organizational details.

László Buday  
*President of MBKE*

Beáta Lontay  
*Secretary General of MBKE*

József Mihály  
*President of MAGE*

Gábor Juhász  
*Board member of MAGE*

László Virág  
*Vice President of MBKE*

Rita Sinka  
*Board member of MAGE*



## Welcome Message

It is our pleasure to announce the 47th FEBS Congress – ‘Together in bioscience for a better future’ – will be held in Tours, France from 8th to 12th July 2023.

The event will be hosted by The French Society for Biochemistry and Molecular Biology (SFBBM), one of the oldest member Societies of FEBS. And in a special collaboration for the 2023 Congress, the journals of FEBS are formally joining the event organization, bringing their knowledge from work at the cutting edge of research news and trends to the crafting of a ground-breaking scientific programme. Inclusivity is also being considered alongside excellence in the event plans, for example by appraising symposia speaker suggestions invited from all current FEBS Constituent Societies.

Through several plenary lectures from outstanding research leaders, ‘FEBS 2023’ aims to provide participants at the event with a broad perspective on recent research progress across the molecular and cellular life sciences, encouraging exchange of ideas between fields. In addition, a choice of symposia sessions will offer deeper dives into fast-moving topics identified as exciting and important areas for researchers to keep abreast of now, from basic science subjects to topics with more direct relevance for human health and environmental concerns.

As is traditional at a FEBS Congress, participants will be able to play an active part in the event by presenting their own work as short talks or posters, and the



meeting will be preceded by a Young Scientists' Forum. But look out for new features too in the event experience. FEBS 2023 will be a more compact meeting, and will be including some novel approaches to help make it extra rewarding and enjoyable, such as a 'stand-up' social evening for those interested in bioscience education.

While our focus is on the science, the location of a FEBS Congress undoubtedly contributes to its atmosphere and the overall experience for participants. We are delighted that FEBS 2023 will be enhanced by the beautiful setting of Tours, a historic and lively university city on the Loire river. For those who wish to extend their stay, it is well placed for exploration of the Loire valley region with the famous Renaissance Chateaux de la Loire (a UNESCO world heritage site) or the French capital, Paris, an hour away by the TGV high-speed train.

Meeting together in person at a FEBS Congress enables us to share our common scientific interests and passions, and learn about important developments outside our immediate research focus. We can also celebrate achievements, make or strengthen international connections, and support each other in our research aims. For the 47th FEBS Congress, we look forward to welcoming researchers at all career stages, from a range of research fields and from across the globe to Tours in July 2023 – to gather 'together in bioscience for a better future'.

Johannes Buchner, Germany (FEBS Publications Committee Chair)

Miguel A. De la Rosa, Spain (FEBS Congress Counsellor 2022)

Jerka Dumić, Croatia (Chair, FEBS Working Group on Integration)

Alain Krol, France (SFBBM Secretary General & FEBS Fellowships  
Committee Chair)

Forrás: <https://2023.febscongress.org/welcome-message>

## FEBS ADVANCED LECTURE COURSE 4<sup>TH</sup> DANUBE CONFERENCE ON EPIGENETICS

Tízéves évfordulóját ünnepelte a *FEBS Danube Conference on Epigenetics*, amely egy kétévente, Budapesten megrendezésre kerülő nemzetközi találkozó a - tágabb értelemben vett - epigenetikával foglalkozó kutatók részvételével, a Magyar Biokémiai Egyesület (MBKE) Epigenetikai szakosztályának szervezésében. Az idei esemény (2022. október 18-21, ELKH TTK, Budapest) a négyes „rajtszámot” viselte, de valójában ez már a hatodik volt a sorban, mivel a legelső találkozó a „*First Hungarian Epigenetics Meeting*” néven került megrendezésre, az ötödiket pedig online konferencia-sorozattá alakítottuk a 2020-as COVID-19 pandémia miatt, „*FEBS Danube Epigenetics Webinar Series*” néven.

A jubileumi konferenciát a FEBS támogatta (Advanced Lecture Course), a rendezésben két magyar (Arányi Tamás – MTA TTK/SOTE; Székvölgyi Lóránt – DE) és négy külföldi szervező (Petra Hajkova – MRC, UK; Andrew Pospisilik – VAI, USA; Uschi Symmons – MPI, GE; László Tora – IGBMC, FR) vett részt, a zökkenőmentes lebonyolításában pedig a Diamond Congress Kft. segédkezett. A tudományos szervezőbizottság feladata volt a meghívott előadók kiválasztása, meghívása, továbbá a rövid előadások kiválasztása a beküldött absztraktok közül. Utóbbi teljesen anonim módon zajlott, a szerzők neve és affiliációjának ismerete nélkül.

A négynapos rendezvény egy fiatal kutatóknak szóló *Early Career Workshop*-pal indult, ahol az EMBO Reports vezető szerkesztője (Esther Schnapp – EMBO Press, GE) és egy vezető adatelemző (Helena Jambor – TU Dresden) tartottak interaktív bemutatót és gyakorlatot a legfontosabb adatvizualizációs módszerekről, amelyek a publikációk elkészítéséhez szükségesek.

A szakmai előadások hat tematikus szekcióban hangzottak el (Epigenetics and development, Epigenetics and transcription, Epigenetics and differentiation, Epigenetics and physiology, Genome architecture, Epigenetics and inheritance), melyek jellemzően nem egy szűk szakmai területre fókuszáltak, hanem igyekeztek átfogó képet adni az epigenetika tudományterületéről. A meghívott előadók kiválasztásának fő szempontja ezúttal is a *tudományos kiválóság* volt, vagyis a karrierjük csúcsán lévő szaktekintélyeket igyekeztünk meginvitálni (elsősorban Európából), akik az elmúlt 2-3 évben Science/Nature/Cell cikket publikáltak és ERC (vagy hasonló presztízű) kiválósági támogatásban részesültek. A teljesség igénye nélkül, a meghívott előadók közül kiemelném

*Marisa Bartolomei* előadását (University of Pennsylvania, USA), aki a genomi imprinting és X kromoszóma inaktiváció epigenetikai szabályozásáról adott átfogó képet a hallgatóságnak. Ehhez az előadáshoz a szervezők elnyerték az *IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology)* támogatását.



**1. kép. Helyi szervezők: Arányi Tamás (bal), Székvölgyi Lóránt (jobb).** A konferencia fő támogatója a FEBS (Advanced Lecture Course), hivatalos honlapja: <https://epigenetics2022.febsevents.org/welcome>.

*Mark Bühler* (FMI, Basel) előadásából megtanulhattuk, hogy a heterokromatinnal kapcsolatos epigenetikai változások mögött sokszor génmutációk állnak, vagyis az epigenetika sem más, mint klasszikus mendeli genetika. (Ennél szebb tézissel nem is lehetne tisztelni a „Mester” (Gregor Mendel, 1822-1884) születésének kétszázadik évfordulóján.) Jó volt hallani *Tora László* előadását (IGBMC, FR) a SAGA és ATAC transzkripciós koaktivátorok felépítéséről és működéséről, amely egy emlékezetes, magas színvonalú, „toralacis” előadás volt. *Sara Annika Wickström* (MPI, DE) előadásában az összejt differenciáció mechanotranszdukcióval történő szabályozásának részleteit mutatta be.

A konferencia jelentős újítása volt az MBKE Epigenetikai szakosztálya által alapított *Epigenetikai Díj* átadása, amelyet pályázati úton lehetett elnyerni nemzetközi folyóiratban megjelent, magyar tudományos műhelyből benyújtott és jelentős eredményeket bemutató epigenetikai tematikájú közlemény díjazására. A díj a két évente megrendezésre kerülő szakosztályi konferencia

részvételi díjának és szállásköltségének a fedezése egy meghatározó (első vagy utolsó) szerző részére. Az idei nyertes cikket (Jdeed, S., Erdős, E., Bálint, B., Uray, I.: The Role of ARID1A in the Nonestrogenic Modulation of IGF-1 Signaling. *Mol. Cancer Res.* 20 (7), 1071-1082, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320351/>) Uray Iván (Debreceni Egyetem) mutatta be rövid előadás formájában.



**2. kép. Az MBKE Epigenetikai szakosztálya által alapított Epigenetikai Díj átadása. A díjazott cikk vezető szerzője Uray Iván, első szerzője Sham Jdeed (Debreceni Egyetem).**

Arra is volt lehetőségünk, hogy a poszterszekció legjobb poszter prezentációját díjazzuk, illetve kiosszunk néhány ösztöndíjat (konferencia részvételi támogatás formájában). Idén az EMBO Reports által szponzorált poszter díjat *Henri Niskanen* (MPI, GE) nyerte a „*Hijacking of transcriptional condensates by endogenous retroviruses*” c. poszterrel. Az ösztöndíjakat pedig 8 fő kapta meg, 7 fő Európán belülről és 1 fő a tengerentúlról.

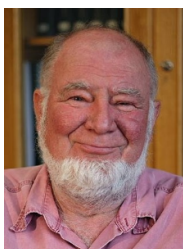
Végül néhány statisztika. A 2022-es konferencia 120 regisztrált résztvevője közül 114-en jöttek el Budapestre, összesen 23 országból. Korcsoport szerint 77 fő senior és 39 fő young scientist vett részt a rendezvényen. A magyar-külföldi arány 40 / 76 fő volt. A hazai kutatók a résztvevők 34,5 %-át adták ki. A nemek aránya (a kitöltött kérdőívek alapján) 50 férfi / 66 nő volt.

A tapasztalatok alapján elmondhatjuk, hogy a *Danube Epigenetics konferencia* a genomszintű szabályozási folyamatokkal foglalkozó nemzetközileg elismert kutatók fontos találkozási pontjává nőtte ki magát, amely európai szinten megüti - vagy akár meghaladja - a hasonló tematikájú konferenciák színvonalát. Az eddigi beérkezett visszajelzések visszaigazolják ezt, mivel a reakciók rendkívül

pozitívak voltak. Mindez természetesen ösztönzőleg hat a konferenciasorozat folytatására, szóval „tali” 2024-ben a szokásos helyen és időpontban!

**Székvölgyi Lóránt  
Debreceni Egyetem,  
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet,  
MTA-DE Lendület Genom Szerkezet és  
Rekombináció Kutatócsoport**

## MÁRTON NAPI BESZÉLGETÉS ÚJBOR MELLETT A 80 ÉVES PROF. GRÁF LÁSZLÓVAL



**Gráf László** az ELTE TTK-n szerzett vegyészdiplomát 1965-ben. 1968-ban védte meg egyetemi doktori disszertációját, majd 1972-ben kandidátusi, 1982-ben pedig akadémiai doktori címet kapott. Diplomájának megszerzése után a Gyógyszerkutató Intézet tudományos munkatársaként dolgozott, ahol 1975-ben a Biokémiai Osztály vezetőjévé nevezték ki. A hetvenes-nyolcvanas években – az akkori nehézségek ellenére – jelentős nemzetközi kutatási tapasztalatokat sikerült szereznie. 1972–1973-ban a Kaliforniai Egyetem (San Francisco) ösztöndíjasa, majd 1980–1981-ben, illetve 1984–1986-ban docense volt. 1981–1982-ben a New York-i CUNY Egyetemen is dolgozott vendégprofesszorként. 1985-ben visszatért az ELTE-re, ahol a Biokémiai Tanszék egyetemi tanára, majd 1986-ban tanszékvezetője lett. A Tanszéket 2007-ig vezette. Ezen időszakban számos külföldön dolgozó fiatal kutató koncepciózus hazahívásával létrehozta a Tanszék jelenlegi szenior oktatógárdájának magját, és megalapozta a tanszéki műhelyek jelenleg is kimagasló oktatási, kutatási és innovációs teljesítményét, áttöréseit. 1993-ban az ELTE Szerkezeti Biokémia doktori programjának vezetője lett. 1998-ban az egyetem Professzori Tanácsának vezetését is vállalta. 1979-ben Akadémiai Díj, 1998-ban Széchenyi-díj, 2010-ben Szilárd Leó professzori ösztöndíj kitüntetésben részesült. 1993-ban megválasztották az MTA levelező, 2001-ben pedig rendes tagjává. Tagja volt az Akadémiai Kutatóhelyek Tanácsának, a Magyar Biokémiai Egyesület elnökségének, a Magyar Természettudományi Társulatnak, az Amerikai Fehérje Társaságnak (American Protein Society), a Nemzetközi Biokémiai és Molekuláris Biológiai Szövetség (International Union of Biochemistry and Molecular Biology, IUBMB) magyar nemzeti bizottságának, valamint több tudományos szakfolyóirat szerkesztőbizottságának is. Gráf László fő kutatási területe a természetes peptidek (neuropeptidek, peptidhormonok) szerkezetének és biológiai funkciójának, valamint proteáz enzimek hatásmechanizmusának felderítése. Munkatársaival elsőként sikerült meghatározni a sertés és az emberi  $\beta$ -lipotropin hormonok, valamint az adrenokortikotrop hormon (ACTH) aminosav-sorrendjét. Nevéhez fűződik a  $\beta$ -endorfin külföldi kutatókkal egy időben való, független felfedezése. Gráf László elsőként honosította meg a géntechnológiai módszereket az ELTE-n. Az elsők között alkalmazta az irányított mutagenézis technikákat fehérjék hatásmechanizmusának vizsgálatára. A Biokémiai Tanszéken számos fő- és speciális kollégium oktatását alapozta meg. 150-nél több publikáció, számos könyv és könyvfejezet szerzője. 2020–21-ben két jelentős életrajzi kötetet publikált [1, 2]. Jelenleg az ELTE emeritus professzora.

Gráf László professzor úr 2022-ben az ELTE legrangosabb elismerésében, az Eötvös-gyűrű kitüntetésben részesült kiemelkedő szakmai, tudományos életútja elismeréseként<sup>1</sup>. A gyűrű, illetve Gráf László idén betöltött 80. születésnapja apropóján interjút készítettek vele tanszéki munkatársai.

**Málnási Csizmadia András (Málna):** Kedves Laci! Emellett a jó Márton napi bor mellett csapjunk is a közepébe!

<sup>1</sup> A hírről beszámoltunk a *Biokémia* XLVI. ÉVFOLYAM 3. SZÁM, 2022. szeptemberi számában, a szerkesztőbizottság megjegyzése.

Emlékszem, hogy jó sok évvel ezelőtt, az egyik akadémiai tagválasztás előtt büszkén mesélted, hogy a jelöltek kiválasztásával kapcsolatban egy fontos javaslatot tettél. Emlékszel, mi volt az?

**Gráf László (Laci):** Most nem tudom, mire gondolsz. Mi volt az?

**Málna:** Azt javasoltad, hogy a legfontosabb kritérium a meghallgatáskor az legyen, hogy a jelöltek maximum öt percben foglalják össze, hogy mi volt karrierjük során a három legfontosabb felfedezésük. Ki is hangsúlyoztad, hogy arról beszéljenek, amit ők felfedezésnek gondolnak és nem arról, hogy mit csináltak. Mert egy tudóst a felfedezése jellemez leginkább. Ez nagyon megmaradt bennem, és azóta is sokszor idézem ezt a mondásod, hivatkozom rá. Kérlek, mondd el, hogy mi volt a magad számára a három legfontosabb felfedezésed. Persze, ne egy-egy mondatban.

**Laci:** Málna, Te mindig milyen furfangos vagy, nehéz helyzetbe hozod az embert. Igen, emlékszem erre, sajnos ilyen formán nem fogadták el.

**Málna:** Igen, tudom, pedig szerintem nagy jelentőségű lenne, mert formálná a magyar kutatói attitűdöt, amit egy példával tudnék megvilágítani – ha kicsit általánosító is, de szerintem jellemző és tanulságos. Azt tapasztalom, hogy ha itthon két kutató elkezd beszélni egy harmadik kollégáról vagy magukról, akkor azonnal az kerül a beszélgetés középpontjába, hogy publikációs listájuk milyen számokkal jellemezhető – persze főleg arra a paraméterre fókuszálva, amelyben a beszélő a legjobb. Na jó, ez kicsit gonosz volt, de igaz... Például külföldi kollégákkal az az általános élményem, hogy ha hasonló beszélgetés zajlik, akkor inkább arról van szó, hogy az illető kutató mivel foglalkozik, milyen érdekes dolgot csinált. Úgy gondolom, hogy ez nagyon fontos megfigyelés, amin érdemes elgondolkodni. A társadalmat, az embereket, a politikust, a befektetőt stb. nem az impakt faktor érdekli – nem is értik, mi az – hanem hogy miért csináltad a dolgot, mit fedeztél fel, az mire jó akár gyakorlati, akár szellemi szempontból... De most ez a fontos mondásod visszaüt rajtunk keresztül. Kérlek, meséld most Te, hogy mi a három legfontosabb felfedezésed, mik voltak azok körülményei, hogy tanuljunk belőle.

**Laci:** Talán az ACTH szekvencia meghatározásával, a béta-lipotropin izolálásával és azzal kezdeném, hogy az elsők között vettem fel azt a gondolatot, hogy ezek az anyagok egy génről fejeződnek ki, és az eredeti géntermék utólagos

hasítása eredményezi a különböző aktív hormonpeptidek létrejöttét. Kiemelném, hogy párhuzamosan az amerikai kollégákkal én fedeztem fel és izoláltam a béta-endorfint. Ezek a hetvenes évek elején történtek, ahogy azt leírtam a nemrég megjelent könyveimben [1, 2]<sup>2</sup> és a Biokémia újságban [3].

*Közben Márta, László felesége is megérkezik, és csatlakozik a beszélgetéshez.*

**Folytatás, Laci:** Jól emlékszem a mai napig arra az izgalmas beszélgetésre, amit Venetianer Pállal folytattam. Nagy vita zajlott közöttünk erről a kérdésről. Ő határozottan tiltakozott az ellen, hogy ezek a hormonok egy génről fejeződnek ki, hiszen ez a gondolat abban az időben egészen szokatlan és eredeti volt (1. ábra). Ezt a gondolatot elsőként egy nagy nemzetközi konferencián mutattam be egy előadásom során.

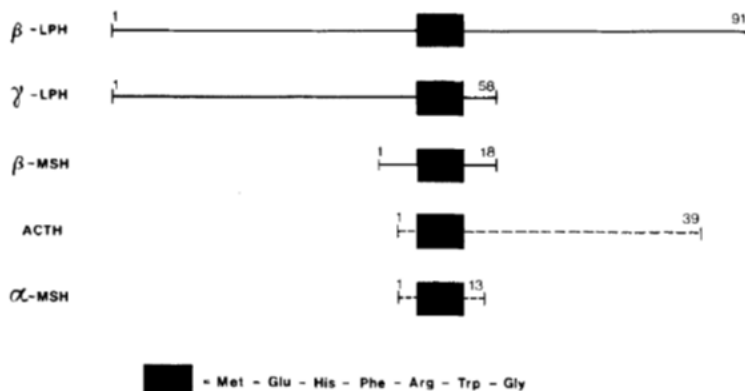


FIGURE 3. Structural relationships among lipotropins, melanotropins and corticotropins. Identical sequence portions are indicated with lines of identical type. The heavy-lined section represents the sequence Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly.

**1. ábra. Illusztráció a lipotropin és az abból származó hormonok szerkezeti összefüggéséről Gráf László és munkatársai 1977-es összefoglaló művéből [4]. E munka a pro-opiomelanokortin (POMC) prohormon későbbi szerkezeti-funkcionális felderítését is megalapozta [5].**

Akkoriban már nagyon érdekelt a fehérjeszerkezet és funkció kapcsolata. Ebből a gondolatból eredt az említett munka. A peptidhormonok felfedezéséhez és izolálásához szorosan kapcsolódva szintén fontos eredményemnek tekintem, hogy én vettem fel elsőként és később bizonyítottam, hogy az ACTH peptidláncában szomszédos glicin és aszparagin kölcsönhatásával dezaminációval aszparaginsav jön létre, amely reakció révén a peptid biológiai aktivitása is megváltozik. Ezt a munkát jó barátaimmal, Bajusz Sándorral és Patthy Andrással végeztem.

<sup>2</sup> [1]-es közleményből szemelvények olvashatók a Biokémia XLIV. ÉVFOLYAM 1. SZÁM, 2020. március, 29-38. oldalakon, a szerkesztőbizottság megjegyzése.



Habár Bajusz eredetileg ellenezte ezt a gondolatot, én kitartottam az elképzelésem mellett. Lehet, hogy egy jó kutatónak konoknak kell lennie? Sajnos ez az érdekes felfedezés azután nemzetközileg nem kapta meg azt az elismerést, mint amennyire fontos és érdekes volt, de számomra nagyon izgalmas kihívást és érdekes munkát jelentett.

**Málna:** *Az elismerésről jut eszembe: Sajgó Mihály, amikor a gödöllői biokémia tanszék vezetője lett, a nyolcvanas években, vagyis mindössze tíz évvel az említett történések után írt egy biokémia tankönyvet. Nagyon megmaradt bennem, hogy abban a könyvben kiemelte, hogy a béta-endorfint Gráf László fedezte fel. Gondold el, hogy e felfedezések után mindössze néhány évvel íródott ez a könyv! Ekkor Te igen fiatal voltál, a negyvenes éveidben jártál, és egy nálad alig kicsivel idősebb kolléga nem restellte tankönyvbe beírni egy ilyen fiatal kolléga felfedezését. Szerintem ez mutatja a munkád fontosságát, ugyanakkor Sajgó Mihály alázatát is. Ez a cselekedet mindenképpen tiszteletre méltó és követendő, illene tanulnunk belőle!*

**Laci:** Igen, Sajgó Mihály nagyon kedves ember, mindig jóban voltunk. Nemrég felhívott, hosszan beszélgettünk ezekről a kutatásokról, és olyan dolgokra emlékezett, amikre én már alig – nagyon kellemesen elbeszélgettünk ezekről az emlékekről. Van két közös cikkünk is ebből az időből.

**Kovács Mihály (Stoci):** *Mi a második felfedezés?*

**Laci:** Tulajdonképpen ez egy izgalmas amerikai munkában való részvétel Bill Rutterrel, mégpedig az inzulin receptor klónozása és expressziója. Ezt a munkát egy igen nagy jelentőségű cikkben írtuk le, amely a Cell-ben jelent meg (2. ábra) [6]. Habár nem vagyok utolsó szerző, de büszke vagyok, hogy részt vehettem ebben a kutatásban és én is elismerést kaptam ezért a munkáért. Ez a cikk azért is mérföldkő a biokémiában, mert a szerkezet alapján először írja le és máig érvényes általános hipotézist állít fel arra vonatkozólag, hogy a transzmembrán peptidhormon receptorok hogyan működnek. Ugyanakkor azért is fontos volt ez a munka, mert ezáltal a klónozást, a DNS-munkát és heterológ expressziós technikákat már ebben a korai fázisban megtanulhattam, amit aztán itthon is tudtam kamatoztatni.

**Stoci:** *Ez igen izgalmas és termékeny periódus lehetett az életedben... És mi a harmadik felfedezés? Gondolom, az időbeli sorrend alapján ez a tanszékvezetői*

periódusodhoz köthető.

**Laci:** Igen, életem nagyon fontos szakasza, tulajdonképpen karrierem megkoronázása volt ez a szép időszak. Amikor hazajöttem, akkor egy magam számára is új, nagyon izgalmas területtel kezdtem foglalkozni, amit az ELTE Biokémiai Tanszék munkatársaival közösen tehettem huszonöt éven keresztül. Magyarországon a tanszéken használtunk először heterológ expressziós rendszert, amely új lehetőségeket nyitott meg. Az eredeti kérdés az volt, hogy vajon egyetlen aminosav cseréjével, gyakorlatilag kizárólag a szerkezeti háttér alapján, megváltoztatható-e egy enzim funkciója, specificitása. A modell két rokon proteáz, a tripszin és a kimotripszin volt, amelyekben a korabeli tankönyvek szerint a szubsztrátkötő zseb alján található egyetlen aminosavnyi különbség az oka a specificitásbeli különbségnek. Vagyis ha ezt az aminosavat kicseréljük, akkor a másik proteáz specificitásprofilját kellene kapnunk. Kiderült, hogy a helyzet távolról sem ilyen egyszerű. Kísérleteink és ezek alapján elméletem szerint nemcsak szerkezeti, hanem dinamikai tulajdonságok is alapvető szerepet játszanak a két enzim funkcióbeli különbségében. Erről jelent meg később egy izgalmas összefoglalóm, amelyben ezt a dinamikai tulajdonságot a szerkezeti mellett negyedik dimenzióknak neveztem el.

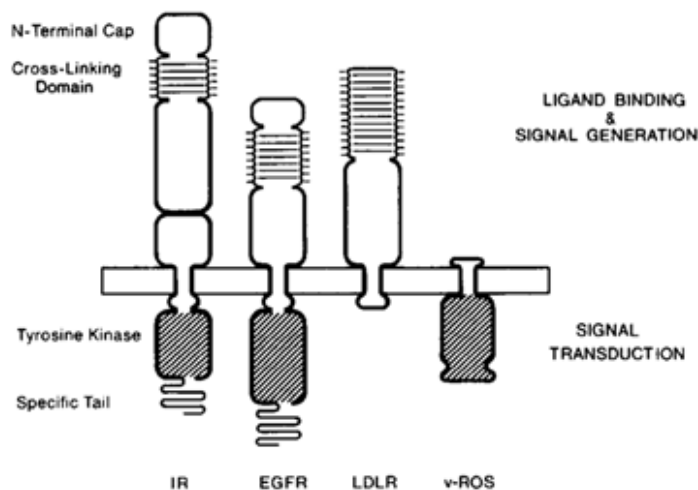


Figure 8. Schematic Representation of the Structures of Peptide Receptors and Tyrosine Kinase Oncogenes

**2. ábra. A peptid receptorok általános szerkezeti-funkcionális sémája.** Az inzulin-receptor klónozását leíró Cell cikkből [6].

**Málna:** Ezek a kutatások – annak ellenére, hogy én nem a proteázok területén dolgoztam – igen inspirálóak voltak számomra. Nagyon büszke vagyok arra, hogy ezen a területen együttműködhettem Veled, és számos közös cikkünk jelent meg e témát kísérletesen és kvantitatívan körüljárva. Tranziens

enzimkinetikai módszereket alkalmaztunk, és a világon először mértük meg az enzim két állapotának belső súrlódásváltozását működés közben, és kimutattuk, valamint izgalmas molekuláris modellt állítottunk fel e jelenségek funkcionális hátterének magyarázatára. Nagyon büszke vagyok erre a néhány közös cikkre Veled. Ezeknek aztán az ERC projektben is nagy szerepe volt, mert ennek folyamányaként a világon először sikerült egy nagyon komplex kutatásban kimutatnunk a vibrációk közvetlen szerepét az enzim működésében. Ebben a kísérletben enzimátikus folyamatot tudtunk kizárólag a vibrációs állapotok megváltoztatásával iniciálni. Annak ellenére, hogy még mindig – hét éve – dolgozunk ennek publikálásán, ezt a történetet tartom életem legjelentősebb intellektuális és kísérleti eredményének. Nagyon büszke vagyok, hogy mindezt Veled kezdhettem el. De ne ragadjunk itt le. A proteáz történetednek még számos jelentős eredménye, felfedezése volt, nemde?



**3. ábra. Gráf László 80. születésnapján családtagjai és tanszéki kollégái körében.** Az ünnepelttől balra: Gráf Jennifer, Patthy András, Gráf Márta, Kovács Mihály, ifj. Gráf László. Az ünnepelttől jobbra: Szilágyi László, Pál Gábor, Nyitray László, Málnási-Csizmadia András, Hegyi György, Venekei István.

**Laci:** Nagyon kedves vagy. Igen, ez szerteágazó kutatás volt kollégáimmal együtt. Talán egy egzotikus elemet emelnék ki: felfedeztük, hogy bizonyos sáskafajokban nagyon specifikus tripszin és kimotripszin inhibitorok vannak. Azon túl, hogy ezek szerkezete nagyon érdekes, később ennek a felfedezésnek és kutatásnak komoly gyakorlati jelentősége is lett, hiszen tanítványaim ezt a sáska tripszin inhibitor vázat használták fel arra, hogy ebből a molekulából indulva in vitro evolúcióval más proteázokra, például a gyulladási folyamatokban kulcsszerepet játszó MASP enzimekre specifikus peptid inhibitorokat fejlesszenek. Ez a munka azután nemcsak szép publikációkhoz vezetett, hanem egy nemzetközi és amerikai szabadalomnak is az alapjául szolgált, amely reménykeltő gyógyszerkutatást alapozhat meg.

**Stoci:** *A sáska tripszininhibitor történet illetően továbbgyűrűzése akkor akár keretbe is foglalja, hogy a Gyógyszerkutatóból indult a karriered.*

**Laci:** Igen, erre nem is gondoltam, pedig az ilyen gyakorlati szempontokat is fontosnak tartottam. Fontos kutatási projekt volt a humán agyi tripszin karakterizálása is, amelyet a világon elsők között végeztünk. Azt reméltük, hogy ennek az enzimnek, mint célfehérjének is lehet esetleg gyógyszerkutatási jelentősége. Sajnos aztán később már nem tudtuk ezt a kutatást igazán beteljesíteni.

**Stoci:** *Kedves Laci! Nagyon köszönjük ezt a beszélgetést. Számunkra, fiatalabb kollégák számára ezek a történetek igen sokat jelentenek, hiszen – ahogy azt régebben kifejtetted – a Ti felfedezéseitek vállán állunk, mint ahogy Atlasz tartja a vállán a világot. Ami pedig talán a legfontosabb, hogy egy olyan tanszéken nőhettünk fel, amely elsőként mutatott utat arra, hogy a független kutatók és kutatócsoportok szabadságban és együttműködésben alkothatnak (számos tanszéki kolléga látható a 3. ábrán). Ezzel példát és utat mutattál más tanszékek számára is, mi pedig próbáljuk ezt az örökséget továbbvinni és gyarapítani. Végül mit üzennél a fiataloknak?*

**Laci:** Meg kell ragadni a fiatalkor lendületét! Végezzék el minél hamarabb azokat a kísérleteket, amiket kitaláltak – nem szabad sokat várni, idejében meg kell ragadni a lehetőségeket!

### **Irodalomjegyzék**

[1] Gráf, L. (2020) Kaland és tudomány - Egy biokémikus útkeresése a 20. század második felében. (Személyes Történelem Kiadó, Budapest), ISBN

- 9786155758492.
- [2] Gráf, L. (2021) Tudomány, kaland, Amerika - Egy biokémikus útkeresése II. - A következő tíz év. (Személyes Történelem Kiadó, Budapest), ISBN 9786155758645.
- [3] Gráf, L. (2018) Az endorfinok felfedezése: az én verzióm. Visszapillantás és tanulságok. *Biokémia*, **XLII/1**: 38-56.
- [4] Gráf, L., Cseh, G., Barát, E., Ronai, A.Z., Székely, J.I., Kenessey, A., Bajusz, S. (1977) Structure-function relationships in lipotropins. *Ann N Y Acad Sci*, **297**: 63-83.
- [5] Cawley, N.X., Li, Z., Loh, Y. P. (2016) 60 YEARS OF POMC: Biosynthesis, trafficking, and secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides. *Journal of Molecular Endocrinology*, **56(4)**: T77-T97.
- [6] Ebina, Y., Ellis, L., Jarnagin, K., Edery, M., Graf, L., Clauser, E., Ou, J., Masiarz, F., Kan, Y. W., Goldfine, I. D., Roth, R. A., Rutter, W. J. (1985) The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell*, **40(4)**: 747-758.

**Az interjút készítette:  
Málnási Csizmadia András és Kovács Mihály  
ELTE Biokémiai Tanszék**

## PROF. HUDECZ FERENC KÖSZÖNTÉSE 70. SZÜLETÉSNAJJA ALKALMÁBÓL

Az MTA Kémiai Tudományok Osztálya, az ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportja és az ELTE Szerves Kémia Tanszéke 2022. október 7-én köszöntötte 70. születésnapja alkalmából Hudecz Ferenc akadémikust, az MTA természettudományi alelnökét, az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport korábbi vezetőjét. Az ünnepség helyszíne az MTA Székház Nagyterme volt. Az ünnepi esemény házigazdája és levezető elnöke Perczel András tanszékvezető egyetemi tanár, akadémikus, a Kémiai Tudományok Osztálya elnöke volt.

Az összejevetelen megjelentek az ünnepeelt korábbi munkatársai, tanítványai, felesége, valamint a kutatócsoport jelenlegi munkatársai és kutatási együttműködő partnerei számos egyéb kutatóintézetből, egyetemről.

Hudecz Ferenc 1971-ben érettségizett a budapesti Szilágyi Erzsébet Gimnáziumban. 1977-ben az ELTE Természettudományi Kar (ELTE TTK), vegyész szakon szerzett diplomát, és még ebben az évben az ELTE TTK Szerves Kémia Tanszékének kutatója lett. Egyetemi doktori értekezését „Elágazó láncú polipeptidek szintézise és konformációja” címmel, Szekerke Mária témavezetése mellett, 1980-ban védte meg. 1986-ban védte meg a kémiai tudományok kandidátusi értekezését („Új típusú elágazó polipeptidek szintézise, konformációja és immunrendszerre gyakorolt hatása”), 1993-ban pedig az akadémiai doktori értekezését („Protein, illetve polipeptid tartalmú biokonjugátumok: tervezés és szintézis szerkezet-hatás összefüggések alapján”).

1996-ban habilitált az ELTE TTK-n, 1999-től egyetemi magántanár, 2003-tól egyetemi tanár. 2003 októberétől az ELTE oktatási és tudományos rektor-helyettese, majd 2006-ban az egyetem rektorává választották. Alelnöke, majd elnöke a Danube Rectors Conference (DRC) egyetemi hálózatnak (2008–2009). 2012 őszén a DRC tiszteletbeli elnökévé választották (2014–2018). Tagja (2007–2009), 2010-től főtanácsadója, 2011-től pedig tiszteletbeli tagja a Confucius Institute Headquarters igazgatótanácsának (Peking, Kína). Rektori mandátumának lejáratá után az ELTE, TTK, Szerves Kémia Tanszékének vezetője (2010–2016). A TTK, Kémiai Intézet Professzori Tanácsának elnöke (2016–2021). 2021-ben elnyerte az ELTE Professor emeritus címét. Egyetemi pályafutásával párhuzamosan az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportjának

tudományos munkatársa (1980–1983, 1989–1993), tudományos tanácsadója (1993–2003), majd vezetője (1999–2017) volt. Témavezetésével kutatócsoportjában 16 PhD-, 23 tudományos diákköri és 38 diplomadolgozat született. Az ELTE Eötvös József Collegium Biológia–Kémia Műhelyét 2009-től 2015-ig vezette.

Kutatói pályája korai szakaszában 1983–84-ben, majd 1986-ban az USA első biomedicinális kutatóintézetében, a Wistar Institute-on (University of Pennsylvania, Philadelphia, 16 hónap) végzett kutatómunkát, 1988 és 1993 között Angliában a Cancer Research Campaign Laboratories-ban (University of Nottingham, 16 hónap), majd 1991–1992-ben a Kumamotoi Egyetemen (Japán, 3 hónap) kutatott. 1999-ben és 2004-ben a Konstanzi Egyetemen (Németország), 1999–2000-ben az Osakai Egyetemen (Japán) vendégprofesszornak hívták meg. A Szecsuan Egyetem (Kína) díszdoktora (2006).



**1. kép. Perczel András levezető elnök, az MTA rendes tagja, a Kémiai Tudományok Osztályának elnöke; Hudecz Ferenc fogadja Simonné Sarkadi Livia, a Magyar Kémikusok Egyesülete korábbi elnökének köszöntését; Sziklai Péter, az ELTE rektorhelyettese; Erdei Anna, az MTA rendes tagja, az MTA fűtőkárhelyettese.**

1993 és 2000 között az MTA Szerves és Biomolekuláris Kémiai Bizottság Peptidkémiai Munkabizottságának titkára, majd hat éven át az MTA Szerves Kémiai Bizottság választott tagja és titkára. Az MTA Akadémiai Kutatóhelyek Tanácsának tagja (1995–2001), soros elnöke (1998). Az MTA Közgyűlés tagja, doktori képviselője (2007–2010). A Magyar Tudományos Akadémia levelező (2010), majd rendes (2016) tagjává választották. 2011-től az MTA Doktori Tanács tagja, társelnöke (2014–2017). 2014-től az MTA Felügyelő testületének tagja, majd elnöke (2017–2020).

Mindeközben alapítványi kuratóriumokban is szerepet vállalt: 1997 és 2006 között az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj Alapítvány első kuratóriumának tagja, 1997-től a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért Alapítvány kuratóriumának titkára, 2000-től elnöke. 2000-től a Szekerke Mária Rákkutatásért Alapítvány kuratóriumának tagja. A Richter G. Nyrt. Kisfaludy Lajos Alapítvány kuratóriumának elnöke (2015–).



**2. kép. Az előadók a megszólalás sorrendjében: Uray Katalin tudományos főmunkatárs, ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport; David Andreu ny. egyetemi tanár, az Európai Peptid Társaság volt elnöke, Pompeu Fabra Egyetem, Barcelona, Spanyolország; Mező Gábor tudományos tanácsadó, kutatóprofesszor, az ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport vezetője; Sármay Gabriella, professor emeritus, ELTE, TTK, Biológiai Intézet; Bősze Szilvia tudományos főmunkatárs, ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport.**

Akadémiai tisztségei mellett az OTKA Kóréletteni Zsúri (1999–2002), majd az OTKA Bizottság tagja (2007–2012), illetve az NKFIH Matematikai, Fizikai, Kémiai és Mérnöki Tudományok Kollégiuma tagja (2017–2020). 1998-tól 2006-



ig az Európai Peptid Társaság (European Peptide Society, London) magyar nemzeti képviselője, titkára (2000–2008), választott elnöke (2010–2016). Az Academic Executive Advisory Board (Elsevier, Amsterdam) (2010–2013), a Richter G. Vegyészeti Gyár Nyrt. Kutatási Tanácsának (2013–2018) tagja.

Simonné Sarkadi Livia (a Szent István Egyetem, Élelmiszertudományi Kar, Élelmiszerkémiai és Táplálkozástudományi Tanszék tanszékvezető egyetemi tanára, a Magyar Kémikusok Egyesületének korábbi elnöke) ajándékkal köszöntötte az egyesület nevében az ünnepeltet.

Az ünnepségen az ünnepelt életrajzát munkatársa és első doktorandusza, Uray Katalin ismertette, kiemelve, hogy Hudecz Ferenc nemzetközi kapcsolatain keresztül hogyan támogatta fiatal kutatók első Nyugat-Európai tanulmányútjait (Nottingham, Anglia és Barcelona, Spanyolország) a korai 90-es években.



**3. kép. Csoportkép 1994-ből, az ELTE, a Nottinghami Egyetem és a Barcelonai Egyetem Tempus Joint European Projectje keretében rendezett nyári iskolán.**

Ezután Sziklai Péter, az ELTE rektorhelyettese köszöntötte az ünnepeltet, az egyetemi vezetésben betöltött szerepét hangsúlyozva. A továbbiakban Erdei Anna, az MTA rendes tagja, az MTA főtitkárhelyettese rövid köszöntője következett.

David Andreu, az Európai Peptid Társaság korábbi elnöke, a Barcelonai Egyetem, majd a barcelonai Pompeu Fabra Egyetem professzora „Reminiscences and gratitude from Barcelona” címmel beszélt több évtizedes kutatási együtt-

működésükről, melyet immunológiai és célzott tumorterápiás témában folytatott a két kutatócsoport, és bemutatta a Peptidkémiai Kutatócsoport számos fiatal kutatóját, akik az együttműködés keretében megfordultak laboratóriumában.



#### THE REAL WORLD CUP OF 1998



**EPS Soccer 1998.**

*Lajos Baláspiri is standing in the centre, with Ferenc Puskas and Maurice Manning on his left.*

The Manning & Baláspiri-inspired EPS soccer tradition was duly observed at EPS-25, under the aegis as ever of its 1986 Founders. There was a three-way competition on the Thursday — played indoors because of heavy rain (better for the fans, it was said) — between Hungary, Europe and the Rest of the World. The Rest beat Europe 2:1 and Hungary 5:1; Europe beat Hungary 3:1 (maybe they were being polite to foreign scientists?). The referee was Ferenc Puskas, possibly the greatest footballer of all time and certainly more famous than any peptide scientist there has ever been (but then soccer is a more popular sport than peptide science). At the Symposium Banquet, a ball signed, *inter alia*, by Puskas was presented to Maurice Manning, Captain and Coach of the victorious team. It is anticipated that the tradition will continue at EPS-26.

*Compiled from material provided by Lajos Baláspiri*

**4. kép. Képek az 1998-ban Budapesten megrendezett 25. Európai Peptidszimpoziumról (25<sup>th</sup> European Peptide Symposium).** Hudecz Ferenc a Peptidkémiai Kutatócsoporttal, a Nobel-díjas Bruce Merrifield professzor és Mrs. Merrifield társaságában; a 25. EPS Halászbástya inspirálta logója; Hudecz Ferenc és Medzihradszky Kálmán, a Kutatócsoport és Bodánszky Miklós professzor társaságában. Az EPS fontos és vidám eseménye volt a foci bajnokság, a mérkőzéseken bíróként Puskás Ferenc vett részt. A három csapatban (Magyarország, Európa és a Világ) lelkes peptidkémikusok (Magyarország kék mezében pl. Perczel András, Mező Gábor, Szókán Gyula, Baláspiri Lajos, Szirtes Tamás) vettek részt. A EPS kiadványból származó fotó apróbetűs részében az eredményeket is láthatjuk.

Mező Gábor, az ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport vezetője tartotta a következő köszöntő előadást „Mindennapok az elágazó láncú polipeptidek bűvöletében/Everyday life under the spell of branched chain polypeptides” címmel, Hudecz Ferenc Szekerke Mária professzorasszonnyal közös kutatásait és a Peptidkémiai Kutatócsoportban jelenleg is folytatott, hordozó peptidekkel kapcsolatos munkák eredményeit foglalta össze.

Sármay Gabriella, ELTE, TTK, Biológiai Intézetének professor emeritusa „Peptidek az immunológiai kutatásokban: az IgG felismerésétől a multiepitóp peptidekig/Peptides in immunological research: from IgG recognition to multiepitope peptides” című előadásában az Immunológiai Tanszék és a Peptidkémiai Kutatócsoport autoimmun betegségekkel kapcsolatos kutatásairól beszélve köszöntötte.



**5. kép. Az ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport Hudecz Ferenc vezetésével az 1999-2017 közötti időszakból.** Prezentáció oldal Bősze Szilvia előadásából.

Bősze Szilvia (ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport) Témavezető: Hudecz Ferenc/Supervisor: Ferenc Hudecz címmel tartott előadást. A prezentációban összefoglalta a legfontosabb – cikkekben és a 16 PhD dolgozatban szereplő – eredményeket a szintetikus peptidek hordozóként, mesterséges antigénként történő lehetséges alkalmazásainak fejlesztése kapcsán. Az előadásban, Uray Katalin előadásához hasonlóan hangsúlyt kapott a „Barcelona-Budapest-

Nottingham kutatási háromszög”, amely háromszögön belüli tanulmányutak rendkívüli fontossággal bírtak a hallgatók és a témavezető munkájában.



**6. kép. Hudecz Ferenc és felesége, Csík Gabriella a közönség soraiban; Hudecz Ferenc Freund Tamással, az MTA elnökével; és az ünneplő egybegyűltekről, valamint az ELTE „Eötvös” Művészeti Együttesének Bartók Béla Énekkara.**

Az előadások után az ELTE „Eötvös” Művészeti Együttesének Bartók Béla Énekkara adott - az ünnepelt és a közönség számára is - meglepetés-koncertet. Mozart Ave verum corpus és Rossini: Il Carnevale di Venezia című darabjait hallhatták az egybegyűltek. Zongorán kísért dr. Rákosi Ferenc, vezényelt Kovács László Liszt-díjas, kiváló művész.

A születésnap ünnepség koccintással és kötetlen beszélgetéssel zárult.

**Uray Katalin<sup>1,2</sup> és Bősze Szilvia<sup>1,3</sup>**  
<sup>1</sup>ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport,  
<sup>2</sup>ELTE, Kémiai Intézet,  
<sup>3</sup>Nemzeti Népegészségügyi Központ  
 e-mail: [katalin.uray@ttk.elte.hu](mailto:katalin.uray@ttk.elte.hu); [szilvia.bosze@ttk.elte.hu](mailto:szilvia.bosze@ttk.elte.hu)

## PROF. PENKE BOTOND 80 ÉVES

Penke Botond 1942. október 13-án született Beregszászon (ami akkor rövid ideig ismét Magyarország része volt). Szülei pedagógusként dolgoztak. Édesapja a háborúban tartalékos tisztként hősi halált halt. Gyermekkorát Szatmárcsekén töltötte, majd általános iskolai tanulmányait is itt végezte. Középiskolai tanulmányait a debreceni Fazekas Mihály Gimnáziumban fejezte be. Érettségi után 1960-ban az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karára nyert felvételt biológia-kémia szakra, ezt 1965-ben kitűnő eredménnyel végezte el. Az egyetem után Szegedre, a József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékére nyert felvételt, Kovács Kálmán professzor peptid-kémiai kutatócsoportjába. Itt védte meg 1968-ban egyetemi doktori disszertációját a bázikus jellegű glutaminsav származékok szintézise témaköréből. 1970-71-ben Theodor Wieland professzor kutatócsoportjában 14 hónapot dolgozott a heidelbergi Max Planck Orvostudományi Kutatóintézetben. Kandidátusi disszertációját 1976-ban védte meg. Még ebben az évben a peptidkémiai kutatócsoport átköltözött egy emelettel feljebb, a Szegedi Orvostudományi Egyetem Orvosi Vegytani Intézetébe. Akkor Penke Botond elsősorban a neuroendokrin és a gasztrointesztinális rendszer hormonjaival foglalkozott. Emellett azonban még számos más kutatási irányt is művelt, a szintetikus peptidkémian keresztül az elméleti kémiáig, illetőleg a peptidok különböző betegségek pathomechanizmusában betöltött szerepéig, a neurodegenerációig, különös tekintettel az Alzheimer-kórra. Munkássága során foglalkozott radioimmuno-assay módszerek kidolgozásával, a fehérjék aminosav összetételének újszerű meghatározásával valamint peptid-szulfátészterek előállításának új eljárásaival is. A fenti munkák egy részéből született az akadémiai doktori disszertációja, amelyet 1989-ben védett meg. 1989 júliusától 2005-ig vezette a SZTE, AOK, Orvosi Vegytani Intézetét, 1990-ben professzorrá nevezték ki. 1996 és 1999 között 3 évig a József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének is vezetője volt. 2012-től professor emeritus. Megalakulásától tagja az MTA Peptidkémiai Munkabizottságának, amelynek 2003 és 2008 között elnöke is volt. 2001-ben az MTA levelező tagjává, majd 2007-ben rendes tagjává választották. Számos tanulmányúton vett részt, így a francia Atomenergia Ügynökség Gif-sur-Yvette-i Biokémiai Intézetében, a kaliforniai Salk-Intézetben, a göttingeni Max Planck Kísérleti Orvostudományi Intézetben. Több mint négyszáz tudományos közleménye jelent meg, melyekre eddig több mint 9500 idézetet kapott. Hirsch indexe 54. Megkapta a Szent-Györgyi Albert-díjat, a Széchenyi-díjat, a Klebelsberg-díjat, a Szegedért Alapítvány-díját, a Magyar Érdemrend középkeresztjét is.

Az SZTE, SZAOK, Orvosi Vegytani Intézete egy kötetlen, személyes emlékekkel gazdagított tudományos ülésen és az azt követő állófogadáson munkatársak, együttműködő partnerek, barátok, tisztelők jelenlétében köszöntötte a 80 éves Penke Botond akadémikust, egyetemi tanárt, az intézet korábbi vezetőjét az MTA SZAB Székházában.

Az ünnepi ülést Lázár György egyetemi tanár, az SZTE SZAOK Dékánja nyitotta meg. Az Ünnepelet emberi és szakmai kvalitásait méltató szavai után átadta neki az SZAOK Kari Tanácsa által adományozott *Pro Facultate Medicinae* díjat a karon végzett kiemelkedő oktató, oktatásszervező és tudományos munkássága

elismeréseként. Hangsúlyozta, hogy szinte nincsen olyan díj, amit Ünnepelet ne kapott volna meg, illetve kevés olyan pozíció volt az Egyetemen töltött több mint 50 év során, amit Penke Botond ne töltött volna be.



**1. kép. Penke Botond (jobbról) átveszi a Pro Facultate Medicinae díjat László Györgytől (balra).**

Ezután Vígh László akadémikus (SZBK, Biokémiai Intézet) tartott személyes hangvételi előadást a közös kutatásokról „Munka és barátság egy nagyszerű emberrel” címmel. Ő is, mint a következő előadó, egyetemista korában találkozott Botonddal, és azóta is tart a rendkívül eredményes együttműködésük.

Deli Mária akadémikus (SZBK, Biofizikai Intézet) „Béta-amiloid peptid, halolaj és szigma-1 receptor – egy húsz éves együttműködés dióhéjban” című előadásában bemutatta a szerteágazó közös kutatásokat és Botondot, mint második, a kutatás szenvedélyes szeretetében és széleskörű kutatásaiban példát mutató mentorát aposztrofálta.

Juhász Gábor egyetemi tanár (ELTE) több Penke Botonddal közös közlemény társszerzője „A molekuláris neuron fenotípus új, dinamikus modellje az unbiased kutatások eredményei alapján” címen tartotta meg előadását.

Fülöp Livia (SZTE, SZAOK, Orvosi Vegytani Intézet) aki Penke Botond nyugdíjba vonulásakor átvette a kutatócsoport vezetését, az Alzheimer-kór molekuláris mechanizmusainak megfejtését célzó kutatásairól beszélt és vázolta a területen sokáig dogmaként uralkodó amiloid hipotézis felemelkedését, tündöklését és bukását 30 év kutatómunka tükrében. Botond az örök optimizmusát jól mutatva, köszönő beszédében a legújabb közlemények alapján bizakodásának adott hangot, hogy ez nem teljesen van bukásra ítélve és esetleges más célpontokat is figyelembe véve lehet a közeljövőben gyógyszer a sokak életét megkeresítő Alzheimer-kór ellen.



**2. kép. Az ünnepi tudományos ülés hallgatósága.**

Perczel András akadémikus, az MTA Kémiai Tudományok Osztályának elnöke (ELTE, Kémiai Intézet) ugyancsak méltatta az Ünnepeletet, kiemelve a Peptidkémiai Munkabizottságban betöltött sok évtizedes meghatározó szerepét, majd saját új kutatási eredményeiről beszélt „Amiloid-kontroll” címen.

Jelen cikk egyik szerzője, Tóth Gábor egyetemi tanár (SZTE, SZAOK, Orvosi Vegytani Intézet), aki Penke Botondtól átvette a tanszék vezetését, az Ünnepelet életét, legfontosabb kutatási eredményeit, vezetői és emberi tulajdonságait

mutatta be. Gábor, mint vegyész hallgató ismerkedett meg tudományos diákkörösként a Botond vezette peptid kutatócsoporttal, amely téma később végig kísérte egész pályafutását.

Jelen cikk másik szerzője, Szűcs Mária az után csatlakozott a Botond vezette kutatócsoporthoz 1975-ben, hogy egyetemistaként (Tóth Gáborral egy évfolyamra jártak) lenyűgözte az akkor adjunktusként dolgozó Penke Botondnak a vegyész hallgatóknak akkor először bevezetett biokémia kollokvium keretében tartott előadása az aminosavak, peptidek, fehérjék témakörben és felkereste őt, hogy ebben a témában szeretné a szakdolgozatát elkészíteni. A kutatás célja egy gasztrointesztinális hormon, a gasztrin receptorának izolálása volt gyomor nyálkahártyából affinitáskromatográfia segítségével. Nemcsak diplomamunka született a közös kutatásokból, hanem Mária számára egy életre szóló kötődés a receptorokhoz. Bár az egyetem elvégzése után a receptor kutatásokat az MTA SZBK Biokémiai Intézetében folytatta, kettőjük együttműködése napjainkig egész pályájukat végig kísérte és számos közös publikációjuk is született.

Az Ünnepeletről közismert rendkívül széles érdeklődési köre, imponáló szakmai tudása, a legígéretesebb kutatási irányok gyors és alkotó felismerése, a tudományos kutatás szenvedélyes szeretete, az oktatás, tudomány népszerűsítés lelkes művelése.

Együttműködései behálózták Magyarországot és a világ jelentős részét. Mint egy karmester, képes volt különböző tudományterületeken dolgozó csoportok szerteágazó kutatásait koordinálni, akár mint csoportvezető, tanszékvezető, a Délalföldi Neurobiológiai Tudásközpont egyik korábbi vezetője, különféle nagy volumenű pályázatok értelmi szerzője és vezetője. Lendületét és aktivitását a mai napig megőrizte, emeritus professorként is fáradhatatlanul követi a szakirodalmat, szervezi az együttműködéseket. Még nyugdíjasként is több magasan citált review-t írt az Alzheimer-kór különböző aspektusairól.

Penke Botondra nemcsak a szakma, hanem az élet szeretete is jellemző. Sajnos ez év elején szeretett feleségét, mindenben társát, Olgit elveszítette. Botond végig mellette állt, szerető támogatást nyújtott és próbált gyógymódot találni. Szeretett nővérét ugyancsak ez év elején veszítette el. Bár nagyon aggódtunk érte, életszeretete, optimizmusa, a tudományos kutatás iránti rajongása és gyerekei, unokái szeretete átsegítették a nehézségeken. Napjainkban újra tele van tervekkel, cikket ír, szervez. Szívesen ismer meg új tájakat, kultúrákat,



kirándul a hegyekben, régebben számos kajaktúrát szervezett. Híres a főzés iránti rajongása is, feleségével közösen egy szakácskönyvet is kiadtak 2008 karácsonyán „Jól főzni jó – mindenkinek; kétszáz étel-ábránd” címen. Nem fél nagy társaságok vendéglátásától sem, amit nemcsak a tanszéken gyakorolt különböző események alkalmából, hanem a mostani születésnap ünnep alkalmából is megörvendezettette a vendégeket.



**3. kép. Botond séf munka közben.**

Születésnapja alkalmából, valamennyi tisztelője nevében is, további jó egészséget és eredményes munkát kívánunk a 80 éves Penke Botondnak!

**Szűcs Mária és Tóth Gábor  
SZTE, SZAOK, Orvosi Vegytani Intézet  
Fotók: Szolomájer János**

**FELHÍVÁS**

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

***a 2022-ben a FEBS Letters, FEBS Journal, FEBS Open Bio, Molecular Oncology, TIBS, IUBMB Life, FASEB Journal újságokban megjelent, valamint IF > 8 (a 2021/2022-es SCI szerinti) cikkek listáját.***

**Beküldési határidő:  
2023. február 15.**

A listát Szűcs Mária főszerkesztőnek kérjük beküldeni a [szucs.maria@brc.hu](mailto:szucs.maria@brc.hu) e-mail címre.

## ALAPÍTVÁNY A TUDOMÁNYOS SZEMÉSZETÉRT FELHIVÁSA

Az alapítvány célja a szemészeti biokémia, illetve retinakutatás terén kifejtett tudományos tevékenység segítése, további eredmények elérésének ösztönzése továbbá a tudományos eredményt elért orvosok és kutatók elismerése pénzjutalommal és emléklappal.

Az alapítvány nyitott, a csatlakozók vagyoni hozzájárulásukkal, támogathatják az alapítványt.

A díjra pályázni lehet biokémiai vagy szemészeti élettani kutatómunka, illetve retinakutatás alapján készített, az elmúlt évben megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal. A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél.

A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja és 2023-ben 2 díjat oszt ki: **szemészeti (retinakutatás)** és **biokémiai témában**. A díjakat és az okleveleket a Magyar Szemorvostársaság Kongresszusán adjuk át.

**A pályázatok beadási határideje: 2023. április 30.**  
**Prof. Dr. Janáky Márta, SZTE ÁOK Szemészeti Klinika,**  
**6720 Szeged, Korányi fasor 10-11 címre.**

*Prof. Dr. Janáky Márta*  
*az Alapítvány a Tudományos Szemészetért*  
*Kuratórium elnöke*

**ELHUNYT KESZTHELYI LAJOS AKADÉMIKUS  
(1927-2022)**

2022. december 9-én, életének 96. évében elhunyt Keszthelyi Lajos, Széchenyi-díjas fizikus, az MTA rendes tagja, az MTA Szegedi Biológiai Központ (SZBK) egykori főigazgatója, emblematikus alakja. Kutatóként nemzetközi hírnévre tett szert a magfizika és a biofizika területén elért eredményeivel.

Keszthelyi Lajos 1927-ben született Kaposváron. A Pázmány Péter Tudományegyetemen szerzett matematika–fizika szakos tanári oklevelet 1950-ben. 1951 és 1954 között az egyetem fizikai tanszékén az MTA aspiránsaként dolgozott. 1954-től teljes, majd 1978 és 1989 között rész munkaidőben az MTA Központi Fizikai Kutatóintézetében, illetve annak Részecske és Magfizikai Kutatóintézetében dolgozott. 1955-ben védte meg kandidátusi disszertációját, majd 1962-ben a fizikai tudományok doktora lett.

1982-ben az MTA levelező, majd 1987-ben rendes tagjává választották. 1973-ban az MTA SZBK Biofizikai Intézetének igazgatóhelyettesévé nevezték ki, 1975-től rész munkaidős megbízott, majd 1978-tól 1993-ig az intézet főállású igazgatója. 1989 és 1993 között az SZBK főigazgatója. Ezzel párhuzamosan 1987-ben és 1988-ban az USA több egyetemén is oktatott. 1993-tól 2006-ig kutatóprofesszorként vett részt a Szegeden folyó tudományos munkában. 2011-től haláláig az SZBK kutató professor emeritusa.

Pályafutásának első 20 évében a kísérleti magfizika számos analitikai eljárását kezdeményezte Magyarországon, egyúttal tovább is fejlesztve azokat. Új kutatási irányokat indított el a Mössbauer spektroszkópia, a különböző ionnyaláb analitikai eljárások (Rutherford-visszaszórás (RBS), magreakciós analízis (NRA), részecskék keltette karakterisztikus röntgensugárzás spektroszkópia (PIXE)) meghonosításával. A biológia felé fordulásának első jelentős témája a biológiai aszimmetria eredete lett, azt vizsgálták, van-e kapcsolat a gyenge kölcsönhatás paritásviolációja és a biológiai aszimmetria között. Hamarosan a téma meghatározó nemzetközi szakértőjévé vált. Későbbi kutatásait az élet meghatározó folyamatának, a biológiai energiaátalakításnak a területén végezte a bakteriorodopszin, egy fény hajtotta, protont pumpáló fehérje segítségével. Új módszert dolgozott ki a fehérje működés közbeni mozgásának, illetve a töltéstranszport egyes lépéseinek valós idejű követésére. A biológiai energia-

átalakítás általános törvényszerűségeinek megismerésében nagy jelentőségű eredményeket ért el. E területen is rendkívül gyümölcsözőnek bizonyult egész pályájára jellemző kutatási stílusa: az érdekes jelenségek észrevételének kivételes képessége, a világos problémafelvetés, az újszerű kísérleti megközelítés. Folyamatos, egész életét kitöltő tudományos aktivitását jól jellemzi, hogy 2022-ben, tehát élete utolsó évében is jelent meg rangos folyóiratban egy társszerzőkkel írt tudományos közleménye, amelynek elkészültében meghatározó szerepet játszott – ez egészen kivételes teljesítmény.

Fontos tudományos közéleti tisztségeket töltött be: 1980 és 1985 között az Eötvös Loránd Fizikai Társaság alelnöke, 1985 és 1996 között a Magyar Biofizikai Társaság alelnöke, majd elnöke, 1993 és 1995 között az MTA elnökségének tagja volt.

Munkásságát számos díjjal elismerték, a fontosabbak: Bródy Imre-díj (1958), Akadémiai Díj (1968), Eötvös Loránd-díj (1978), Széchenyi-díj (1993), Akadémiai Aranyérem (2007), Magyar Érdemrend Középkeresztje a csillaggal (2012).

Keszthelyi Lajos professzor úr halálával nagy veszteség érte az SZBK-t és az egész magyar tudományos életet.

Emlékét megőrizzük!

**Ormos Pál**  
**ELKH SZBK,**  
**Biofizikai Intézet**

## MUTÁNS K-RAS ONKOGÉNT KIFEJEZŐ HUMÁN DAGANATOK CÉLZOTT TERÁPIÁJÁNAK KIFEJLESZTÉSE CIMŰ PÁLYÁZATI TÁMOGATÁS ELNYERÉSE

### SAJTÓKÖZLEMÉNY – PROJEKT INDÍTÁSÁRÓL

A Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap finanszírozásában meghirdetett Befektetés a jövőbe Alap (2020-1.1.6-JÖVŐ) pályázati felhívására a „Mutáns K-Ras onkogént kifejező humán daganatok célzott terápiájának kifejlesztése Konzorcium” támogatási kérelmet nyújtott be. A támogatási kérelmet a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Elnöke támogatásban részesítette. A Támogatási Okirat hatálybalépésének dátuma: 2021. június 24.

### A projekt címe:

Mutáns K-Ras onkogént kifejező humán daganatok célzott terápiájának kifejlesztése.

### A projekt azonosító száma:

2020-1.1.6-JÖVŐ-2021-00004

### A projekt megvalósítására létrehozott Konzorcium tagjai:

Természettudományi Kutatóközpont

Eötvös Loránd Tudományegyetem

KINETO Lab Kft.

Semmelweis Egyetem

### A projekt megvalósításának tervezett időszaka:

2021.05.01.-től 2024.04.30.-ig

### A projekt összköltsége: 384 314 000 Ft

### A projekthez nyújtott támogatás összege: 350 000 000 Ft

### A projekt szakmai tartalma:

A fejlődő világ egyik legnagyobb egészségügyi problémája, hogy a várható élettartam növekedésével párhuzamosan megemelkedett a krónikus, nem fertőző betegségek halálozási gyakorisága, így a daganatos betegségek ellátása is egyre nagyobb gondot okoz az egészségügyi ellátó rendszereknek.

Magyarországon is fokozatosan emelkedett a daganatos halálozás az elmúlt hatvan évben. A daganatos megbetegedések kétharmada 60. életév felett jelentkezik és évente sajnos kb. 70 ezer emberrel közlik, hogy rosszindulatú daganata van. Ma még az emberi daganatos betegségek terápiájából nem szorult ki a gyorsan osztódó sejtek - így a daganatsejtek - gátlására használatos citosztatikumok használata, ám egyre inkább előtérbe kerül a személyre szabott célzott terápia, illetve biológiai hatású molekulák alkalmazása. Ezek fokozatos terjedésével lényegesen nő a daganatos betegek túlélése (gyógyulása), illetve javul a betegek életminősége (tünetmentes időszaka), amelynek társadalmi hasznosságát fontos kiemelni. Az emberi szervezet mintegy 37 milliárd sejtjének osztódását és differenciálódását sok esetben a receptor tirozin kinázokon keresztül működő jelpályák szabályozzák. E jelpályák legfontosabb regulátorai a GTP-kötő Ras fehérjék, amelyek a humán daganatokban, de különösen a tüdő-, a vastagbél- és a hasnyálmirigyekben mutálódnak. Ilyenkor a sejtek elszakadnak a növekedési faktoroktól függő fiziológiás szabályozástól és korlátlanul osztódni kezdenek, majd daganat alakulhat ki. Az utóbbi időben azért vált a mutáns Ras fehérjék vizsgálata az onkológia kulcskérdésévé, mert a klasszikus citosztatikumok iránti és az új célzott molekuláris terápiás gyógyszerekkel szembeni vagy az azokra kialakult rezisztencia egyik fő okozója éppen a K-Ras mutáció jelenléte.

A Természettudományi Kutatóközpont által vezetett konzorcium azt tervezi, hogy a részben már ismert, részben most meghatározandó 3D-térszerkezeti információkra alapozva, a legkorszerűbb fragmensalapú molekulatervezés módszerét is felhasználva hatékony gátlószereket azonosít a mutáns K-Ras fehérjék gátlására. A megszintetizált potenciális inhibitorok biokémiai és daganatellenes hatásait emberi daganatok in vitro és in vivo modelljein teszteli, majd szelektálja hatékonyság szerint. A projekt második célkitűzése az, hogy olyan hatékony inhibitorokat azonosítson, illetve fejlesszen, amelyek a K-RAS fehérje újonnan felfedezett tirozin-regulációs útvonalát befolyásolják úgy, hogy az aktív, GTP-kötött Ras-t foszforilált állapotban tartásuk, azaz inaktiválják. A projekt harmadik céljaként kombinációban kívánjuk alkalmazni az allélspecifikus kovalens inhibitorokat a Ras fehérjék lipid-oldalláncainak (preniláció, farnezi-láció) kialakulását gátolni képes hatóanyagokkal (statinok, zoledronsav, stb.). Ezen vegyületek önmagukban nem bizonyultak korábban hatásosnak, azonban a legújabb adatok szerint a kombinációs terápia bizonyos onkogén Ras-t expresszáló daganatoknál előnyös lehet.

A Konzorcium felveszi a versenyt a legjobb nemzetközi kutatócsoportokkal azért, mert úgy gondoljuk, hogy kutatási tapasztalataink alapján a legkorszerűbb innovatív módszerekkel vagyunk képesek onkogén K-Ras-t gátló vegyületek tervezésére, szintézisére és szűrésére.