

ZÁRÓ SZAKMAI BESZÁMOLÓ

A dajkafehérjék szerepe az öregedési folyamatokban

A téma száma: **F13, F-47281**

A munka kezdete és befejezése: 2004. április 1 – 2007. december 31.

1. LABORATÓRIUMI HÁTTÉR, SZEMÉLYI KÉRDÉSEK

A pályázat elindulása egybeesik a Dajkafehérje laboratórium átstrukturálásával és profilbővítésével. A Laboratórium vezetője, Csermely Péter új Hálózat-csoportot alapított, a Dajkafehérje csoport munkájának közvetlen irányítása a hatáskörömbé került. A laboratóriumban a dajkafehérjék és az öregedés kapcsolatával foglalkozó kutatások intenzitása a projekt időtartama alatt jelentősen megnövekedett. A laboratórium gyarapodó sikereit és a kutatások nemzetközi színvonalát egy kiváló eredménnyel lezárta (ZINCAGE STREP, 2004-2007, tv.: Sóti Csaba), valamint egy folyamatban levő EU6 Pályázat (PROTEOMAGE IP, 2006-2011, tv.: Csermely Péter) és egy elfogadott EU-7 Pályázat (WhyWeAge CA, tv.: Sóti Csaba) fémjelzi.

A kutatási szerződésben szereplő kutatók: Papp Eszter Ph.D.-jét követően posztdoktorális ösztöndíjjal Kanadába ment. Amere Subbarao Sreedhar Ph.D. fokozatának megszerzése után Hyderabadban (India), a Centre for Cellular and Molecular Biology laboratóriumvezetője lett, a pályázat keretei nem tették lehetővé az együttműködés fenntartását.

A laboratóriumból távozó kollégák feladatait Putics Ákos posztdoktorális munkatárs, valamint Végh Eszter és Spiró Zoltán tudományos diákkörösök vették át, így a zökkenőmentes munkamenetet biztosítottuk. A kísérletek eredményein fellelkesedve együttműködést kezdtünk Vellai Tibor laboratóriumával (ELTE Genetika Tanszék), a *C. elegans* kísérletekben Tóth Márton Ph.D. hallgató és Dancsó Balázs diákkörös működött közre.

2. A PÁLYÁZAT TÉMÁJÁBAN ELÉRT EREDMÉNYEK

Megjegyzés: a Bíráló feladatát megkönnyítendő, a fejezet pontjai megfelelnek az eredeti szerződés kutatási tervének

A dajkafehérjék (molekuláris chaperonok, stresszfehérjék) biztosítják a sejt fehérjéi natív szerkezetének kialakítását és megőrzését – a baktériumtól az emberig (1,2). Bizonyos stresszfehérjék (pl. a Hsp90) elengedhetetlenek a sejt jelíteli folyamatainak fenntartásához, többszáz kliensfehérje (pl. p53, telomeráz, stb.) szerkezetének biztosítása által (3). Az oxidatív stressz mellett a fehérje homeosztázis zavara, a stresszválasz gyengülése és a stresszfehérjék funkciócsökkenése fontos szerepet játszik – elsősorban a posztmitotikus szövetek – öregedésében (4-6), a stresszfehérjék indukciója pedig hatékony eszközt jelenthet a korfüggő betegségek prevenciójában és kezelésében (7-10), ezért pályázatunk célja ezek kapcsolatának vizsgálata volt.

2.1. Oxidált, denaturált és aggregált fehérjék összmenységének mérése

Az oxidatív stresszt ma az öregedés egyik legfőbb kóroki tényezőjének tartják, amely az összes makromolekulát károsítja (11). Ismert, hogy egy proteotoxikus (fehérje denaturáló) hatás (pl. hő sokk) fehérje denaturációhoz, aggregációhoz, valamint kompenzatorikus stresszválaszhoz vezet (12). Ismert továbbá, hogy az öregedés során mind az oxidált, mind az aggregált fehérjék mennyisége nő (6,11). Ezért kísérleteinkben azt vizsgáltuk, vajon az oxidatív stressz proteotoxikus-e, okoz-e globális fehérje denaturációt, aggregációt és kompenzatorikus stresszfehérje indukciót.

Ehhez beállítottunk számos módszert, majd ezeket sejt kultúrán optimalizáltuk. Ezek: a hidrofób felszínek expozícióját, azaz a fehérje denaturációt detektáló módszerünket egy hidrofób festék, a 8-analino-naftalinoszulfonsav fluorimetriás vizsgálatával, valamint a fehérje aggregátumok vizsgálatát szedimentációval, illetve a stresszfehérjék expresszióját riporter gén rendszerrel, qRT-PCR-rel és áramlási citometriával. Fenti módszerek segítségével kimutattuk, hogy replikálódó COS-7 és Jurkat sejt vonalakban és perifériás limfocitákban a rövidtávú hidrogén-peroxid (akár 1000 μM) és vas-aszkorbát (100 μM +15 mM) kezelés nem vezet proteotoxicitáshoz, mert (1) sem tisztított modellfehérjék, sem citoszol, sem élő sejtek ANS-floureszcenciáját és aggregációját nem növeli, szemben a pozitív kontrollként alkalmazott enyhe hősekkel (2) nem indukálja az összes stresszfehérje indukcióját, sem a promotor aktiváció, sem az RNS, sem a fehérje szintjén.

Bár az oxidatív károsodás és az aggregáció, illetve a Hsp104 fehérje asszociációjának együttes előfordulására élesztőben vannak eredmények, melyeket éppen jelenleg futó egyik EU-pályázatunk konzorcialis partnere, Thomas Nyström publikált (13), az oxidatív stressz és a globális fehérje denaturáció ok-okozati kapcsolatát bizonyító és azt a stresszválasszal (mint a denaturált fehérjéket összekapcsoló legérzékenyebb szenzorral) összekötő egyértelmű eredmény nincs. Ezek a fontos, bár „negatív” eredményeink a szakma jelen paradigmájával szemben állnak, mindazonáltal nem zárják ki, hogy bizonyos fehérjék specifikus oxidációja meggátolja a működésüket (funkcióvesztés), vagy bizonyos szignálutak (pl. apoptózis, DNS-ellenőrzőpont válasz) aktivációjához vezet.

Eredményeinket egy egyszer már elküldött, revideált, majd el nem fogadott közleményben kívántuk publikálni. Jelenleg az eredmények általánosságát a posztmitotikus *C. elegans* fonálféregben folytatott kísérletek segítségével kívánjuk megvizsgálni, melyekből reményeink szerint bármilyen eredmény esetén értékes közlemény fog születni.

A kísérleteink által felvetett másik kérdés új irányt nyitott meg. Ha az öregedő sejtekben felszaporodnak a denaturált-aggregált fehérjék, vajon mi a forrásuk, ha nem az oxidáció? Az 1960-as években az öregedés nagy vihart kavarázó hipotézise volt a hibakatasztrófa elmélet, miszerint a translációs hűség csökkenése következtében keletkező hibás (pl. riboszómális) fehérjék tovább rontják a sejt translációját és életkilátásait. A translációs hűség nagymértékű csökkenését ugyan kísérletileg nem sikerült igazolni, ugyanakkor nemrég vált ismertté az a tény, hogy a frissen szintetizált fehérjék mintegy 30%-a azonnal lebomlik.

Ennek megfelelően kísérleteinkben tehát azt vizsgáltuk, hogy a különféle okokból kitekeredő fehérjék oxidációja változik-e 21% oxigént tartalmazó (önmagában is oxidatív) sejt kultúra körülmények hatására. Modellként hőseket, valamint korai translációs terminációt és félreolvasást okozó puromicint használtunk. A hősek a kész fehérjét tekeri ki, a puromicin kezelés következtében keletkező rövid és mutáns fehérjék nem képesek felvenni a natív konformációt. Mindkét esetben az oxidált oldalláncok mérsékelt növekedését mutattuk ki, amely összemérhető az akut, citotoxikus hidrogén peroxid kezelés során keletkező fehérje oxidációval. Eredményeink megvilágítják, hogy nemcsak az oxigén szabadgyökök koncentrációjának növekedése, hanem a fehérjék szuszceptibilitásának növekedése (hibás, kitekert fehérjék akkumulációja) is fokozott fehérje oxidációhoz vezet, és ez lehet az öregedő sejtben megfigyelhető oxidatív módosulás másik forrása, amely magyarázhatja az élesztőben született eredményeket is (13). Ugyanakkor felmerül, hogy a hibás fehérjék és aggregátumok létrejöhetnek a romló translációs hűség vagy fehérje minőségi kontroll (chaperonok, fehérje degradáció) következtében is. Valóban, *C. elegans* vizsgálatok szintén bizonyították a transláció intenzitásának központi szerepét az öregedésben (14), amely összefügghet a káros fehérjék keletkezésével. Mivel ezen folyamatok mindegyike a metabolikus stressz-szignálút mediátorától, a Sir2/TOR fehérjétől is függ (13,14), ezért további eredményeinket egy újabb, bírálat alatt álló OTKA pályázat keretében mind emlős sejtek, mind Sir2, HSF-1 egyes és kettős mutáns *C. elegans* törzsek vizsgálatával kívánjuk kiterjeszteni. Jövőbeli kísérleteink a neurodegeneratív betegségeken túl fényt vethetnek általános öregedési mechanizmusokra is.

2.2. A dajkafehérjék szintjének és károsodásának vizsgálata

Kísérleteinkben a két legfontosabb stresszfehérje, a Hsp70 és Hsp90 oxidatív károsodásának vizsgálatát terveztük. Tavaly egyeztetünk egy másik másik EU-konzorciális partnerünkkel, Bertrand Friguét-vel, a Hsp70 károsodás vizsgálatát ő végzi el, ezért mi a redundancia elkerülésére a Hsp90-re koncentráltunk. A fehérje *in vitro* károsodását hidrogén-peroxid és ditiotreitól –SH redukáló ágens alkalmazásával vizsgáltuk. Eredményeink szerint az oxidatív stressz a Hsp90 általunk felfedezett C-terminális ATP-kötőhelyét (15) szelektíven serkenti, DTT előkezeléssel a hatás kivédhető, ami felveti az –SH csoportok szerepét. A kísérlet belső kontrollja és a specificitás bizonyítéka, hogy az mindez az N-terminális ATP-kötését nem változtatja meg. Mivel a C-terminális ATP-kötőhely funkciója ismeretlen, ezért a módosulás hatása nem ismert, ugyanakkor a módosulás helyének feltérképezése és helyspecifikus mutációja hozzájárulhat a kötőhely szerepének megértéséhez. Jelenleg Adelina Rogowskával (University of Southern Denmark, Odense, Dánia) együttműködésben az oxidatív módosulások helyspecifikus meghatározását végezzük tömegspektrometriával. Laboratóriumunk korábbi eredményei alapján a Hsp90 tartalmaz reaktív ciszteineket (16), melyek azonosítása után funkcionális vizsgálatokat kezdhetünk. Együttműködésben bizonyítottuk, hogy a Hsp90 két izoformája a 86/95%-os szekvencia homológia/identitás ellenére eltérő funkcionális hatásokat mutat, mely a jelátviteli folyamatok kapcsán az öregedésben is szerepet játszhat. Ezeket az eredményeket közöltük (17)

A stresszfehérjék szintjének vizsgálatát áramlási citometriával végeztük. Ennek keretében bizonyítottuk, hogy az idős emberek perifériás limfocitáinak Hsp70 tartalma számottevően csökken (Putics Á, Sóti Cs, nem közölt eredmények). Ennek keretében beállítottunk egy saját Hsp70 ELISA mérést, mely szemben a kommerciális ELISA kitékkel nemcsak az intracelluláris, hanem a szérumban Hsp70 koncentrációt is képes mérni. További munkánkat Claudio Franceschivel, a százévesek gerontológiájának úttörő kutatójával együttműködésben végezzük, melyben az intracelluláris és szérumban Hsp70 koncentrációjának összefüggését, valamint a százévesek stresszválaszát vizsgáljuk.

2.3. Chaperon aktivitások mérése

Az aktivitás méréséhez elkészült egy luciferáz vektor, és Putics Ákos beállította mind a Jurkat T-sejtvonal, mind a perifériás vérsejtek nukleofekción alapuló transzfekcióját. Azonban a legnagyobb meglepetésre egyik sejttípus sem termelte a luciferáz fehérjét (szemben COS-7 és HeLa sejtekkel). Eredményeinket verifikáltuk saját és kommerciális vektorokkal is. Sem luciferáz aktivitást luminometriával, sem a termelődő luciferáz fehérjét Western-blottal nem detektáltuk. Ezzel szemben a zöld fluoreszcens fehérjét mindkét sejtvonal 50-70%-a expresszálta, melyet mind fluoreszcenciával, mind Western blottal detektáltunk. A jelenség magyarázatára felmerült, hogy bizonyos fehérjék a transláció túl a stresszfehérjék aktív segítségét igénylik a natív konformáció felvételéhez. A párszáz ún. kliens fehérje közé tartozik a p53, a szteroid receptorok, a Raf, az Akt, az Src kinázok, a telomeráz fehérjéken túl a luciferáz enzim is. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a vérsejtekben található chaperonok mennyisége/aktivitása nem elegendő az erős promoterral rendelkező overexpresszálódó kliensfehérje feltekeredéséhez, amelyet a proteaszóma lebont. Ezen hipotézis vizsgálatát pályázati finanszírozás hiányában elnapoltuk. A luciferáz fibroblasztokba történő transzfekcióját és a chaperon aktivitás vizsgálatát jelen EU pályázatunk keretei között folytatjuk, mert az OTKA pályázat szűkös anyagi forrása nem tette lehetővé.

2.4. A hő sokk faktor 1 (HSF1) aktivációs kompetenciájának vizsgálata

A Hsp90 immunprecipitációjának kudarca miatt az inaktív HSF-1 mennyiségét nem voltunk képesek megoldani. A HSF-1 függő luciferáz riportter gén módszert beállítottuk. A fiatal és öreg sejtekben elvégzendő kísérletekhez a transzfektálható szenescens sejt kultúrát beállítottuk, és a 2.3 ponttal egyetemben jelen EU pályázatunk keretei között vizsgáljuk. A HSF-1 aktivációs kompetenciáját a hőaktiválhatósággal jellemeztük, és azt találtuk, hogy az idős emberek perifériás limfocitáinak Hsp70 indukálhatósága (azaz stressz-ellenállóképessége) számottevően csökken

(Putics Á, Sóti Cs, nem közölt eredmények). Ennél is érdekesebb, hogy a Hsp70 indukálhatósága jelentős korrelációt mutatott a sejt nyugalmi Hsp70 szintjével ($R^2=0.6655$, $p=0.00001$), amely azt sugallja, mintha a Hsp70 fehérje egy pozitív visszacsatolási mechanizmussal, „priming”-gal segítené a HSF-1 aktivációját, és saját termelődését. Mindez magyarázhatná az enyhe stressz stressztoleranciát kiváltó, hormetikus hatását. Ezt az eredményünket együtt közöltük egyéb, nem az OTKA pályázat által finanszírozott eredményekkel (18).

Erőinket a továbbiakban a pályázathoz kapcsolódó oxidatív stressz és chaperonok kapcsolatára koncentráltuk, és az oxidatív stressz mellett egyes antioxidánsok hatását vizsgáltuk a stresszvászra. Ezek közül egyik a „francia paradoxon” (azaz a francia populáció magas telített zsírfogyasztás ellenében mutatott alacsony kardiovaszkuláris mortalitása) potenciális mediátora, a vörös borbán található resveratrol, melyet az egyik legpotensebb polifenol antioxidánsként tartanak számon. A kardiovaszkuláris betegségeken túl daganetellenes, gyulladásgátló és neuroprotektív hatásait széleskörűen dokumentálták (19,20), mindez emlékeztet a stresszfehérje induktorok hatásspektrumára (10). A resveratrol az első olyan természetes molekula, melynek életmeggosszabbító hatását gerinctelen és gerinces modellrendszerekben és túltáplált egereken számos tanulmány igazolta (19,21-23).

Mindezek alapján megvizsgáltuk a resveratrol hatását emlős sejtek stresszvászára. Kísérleteinkben a resveratrol 10 μ M ED50 értékkel aktiválta a stresszvászt mind transzkripció, mind fehérje szinten, epiteliális HeLa, fibroblasztoid COS-7 sejt vonalakon és perifériás limfocitákban egyaránt. A resveratrol előkezelés szinergizált az enyhe hőszókkal, és megvédte a sejteket a letális hőszóktól. Resveratrol kezelés nem okozott fehérje denaturációt, és endoplazmatikus retikulum (ER) stresszt, az ER stresszor tunikamicin pedig nem vezetett Hsp70 indukcióhoz. A tiol homeosztázis védő potens antioxidáns N-acetilcisztein szintén nem váltott ki stresszfehérje indukciót, amely valószínűsíti, hogy a hatás háttérében nem a resveratrol antioxidáns hatása áll. Mindezekből az adatokból a hőszó transzkripció faktor szelektív, egyelőre ismeretlen jelátviteli mechanizmuson alapuló szelektív aktivációjára következtethetünk. Ezen eredményeinket közöltük (24).

A jelátvitelen alapuló hatás azért is feltételezhető, mert számos kísérlet szerint a resveratrol hatását a hiszton deacetyláz családba tartozó sirtuin fehérjéken keresztül fejt ki, melyek a metabolikus stressz és a kalóriacsökkentés hatásának mediátorai (19,25). Újabb, berepülő kísérleteinkben bizonyítottuk, hogy resveratrol az organizmikus modell *C. elegans*-ban termotoleranciát és élettartam növekedést indukált, melyhez a sir-2 sirtuin gén jelenléte volt szükséges. Ennek magyarázata, hogy az emlős sejtekhez hasonlóan, resveratrol hatására indukálódott a *C. elegans* legjelentősebb stresszfehérjéje, a Hsp16, azonban az ER stresszmarker Grp78 indukciója nem változott (Tóth ML, Dancsó B és Sóti Cs nem közölt adatok). Mivel ezeken túl élesztőben a Sir-2 a stresszfehérjével kölcsönhatásban szerepet játszik a károsodott fehérjék aszimmetrikus szegregációjában (13), a sirtuin és a HSF-1 jelpálya kölcsönhatásának vizsgálata további terveink között szerepel, és az élettartam szabályozás legjelentősebb hatótényezői között nyilván tartott metabolikus stressz és hőszó válaszok jelátviteli kölcsönhatásait, valamint a resveratrol hatásmechanizmusát derítheti fel.

3. A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

A témában 9, az OTKA támogatását feltüntetető közleményt (köztük 8 review-t), és 6 könyvfejezetet (köztük két gerontológia tankönyvfejezetet) publikáltunk.

4. EGYÉB, ÁLTALÁNOS EREDMÉNYEK, TEHETSÉGGONDOZÁS, ELISMERÉSEK

Az OTKA pályázati idő alatt a témából a csoport diákkörösei (Minh Tú Nguyen, Kovács Levente, Dancsó Balázs, Végh Eszter Mária) a Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Konferenciáján

négy darab 3. díjat nyertek. Papp Diána 2007-ben jó eredménnyel megvédte szakdolgozatát, illetve ő és Minh Tú Nguyen felvételt nyert a Semmelweis Egyetem doktori iskolájába.

A pályázati időszak alatt négy tudományos folyóirat szerkesztőbizottsági tagja lettem (két rangos: Mechanisms of Ageing and Development és Biogerontology, valamint az induló Current Aging Science és Current Gerontology and Geriatrics Research). Két konferencián voltam szekcióelnök, valamint másodsor is elnyertem a magyar Tudományos Akadémia Bolyai ösztöndíját.

A molekuláris gerontológia oktatásának meghonosítása irányában tett lépéseink következménye, hogy megjelent, illetve nyomtatás alá került két egyetemi tankönyv, melyben egy-egy fejezetet publikáltunk a molekuláris gerontológiáról (26,27).

5. IRODALOMJEGYZÉK

- Hartl F-U. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature* 381, 571-580, 1996.
- Young JC, Agashe VR, Siegers K, and Hartl, FU. Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 781-791, 2004.
- Sóti C, Pál C, Papp B, and Csermely P. Molecular chaperones as regulatory elements of cellular networks. *Curr. Opin. Cell Biol* 17: 210-5, 2005.
- Hsu AL, Murphy CT, and Kenyon C. Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science* 300: 1142-5, 2003.
- Nardai G, Csermely P, and Sóti C. Chaperone function and chaperone overload in the aged. *Exp. Gerontol* 37: 1255-60, 2002.
- Arslan A, Csermely P, and Sóti C. Protein homeostasis and molecular chaperones in aging. *Biogerontology* 7: 383-9, 2006.
- Vígh L, Literáti Nagy P, Horváth I, Török Z, Balogh G, Glatz A, Kovács E, Boros I, Ferdinándy P, Farkas B, Jaszlits L, Jednákovits A, Korányi L, and Maresca B. Bimoclochol: a nontoxic, hydroxylamine derivative with stress protein-inducing activity and cytoprotective effects. *Nat Med* 3: 1150-4, 1997.
- Auluck PK, and Bonini NM. Pharmacological prevention of Parkinson disease in *Drosophila*. *Nat Med* 8:1185-6, 2002.
- Kieran D, Kalmar B, Dick JR, Riddoch-Contreras J, Burnstock G, and Greensmith L. Treatment with arimoclochol, a coinducer of heat shock proteins, delays disease progression in ALS mice. *Nat Med* 10: 402-5, 2004.
- Sóti C, and Csermely P. Pharmacological modulation of the heat shock response. In: *Molecular chaperones in health and disease*, edited by Gaestel M. *Handbook of Experimental Pharmacology*; Berlin: Springer Verlag, 172: 417-36, 2005.
- Beckman, K.B., Ames, B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev.* 78: 547-581, 1998
- Voellmy R. On mechanisms that control heat shock transcription factor activity in metazoan cells. *Cell Stress Chaperones* 9: 122-33, 2004.
- Erjavec N, Larsson L, Grantham J, Nyström T. Accelerated aging and failure to segregate damaged proteins in Sir2 mutants can be suppressed by overproducing the aggregation-remodeling factor Hsp104p. *Genes Dev.* 21: 2410-2421, 2007.
- Syntichaki P, Troulinaki K, Tavernarakis N. eIF4E function in somatic cells modulates ageing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 445: 922-926, 2007.
- Sóti C, Rácz A, Csermely P. A nucleotide-dependent molecular switch controls ATP binding at the C-terminal domain of Hsp90: N-terminal nucleotide binding unmasks a C-terminal binding pocket. *J Biol Chem* 277, 7066-7075, 2002.
- Nardai G, Sass B, Eber J, Orosz G, Csermely P. Reactive cysteines of the 90-kDa heat shock protein, Hsp90. *Arch. Biochem. Biophys.* 384: 59-67, 2000.

17. Millson SH, Truman AW, Rácz A, Hu B, Panaretou B, Nuttall J, Mollapour M, Sóti Cs, Piper PW. (2007) Expressed as the sole Hsp90 of yeast, the alpha and beta isoforms of human Hsp90 differ with regard to their capacities for activation of certain client proteins, whereas only Hsp90beta generates sensitivity to the Hsp90 inhibitor radicicol. *FEBS J* 274: 4453-4463
18. Putics Á, Vödrös D, Malavolta M, Mocchegiani E, Csermely P, Sóti C. Zinc supplementation boosts the stress response in the elderly: Hsp70 status is linked to zinc availability in peripheral lymphocytes. *Exp. Gerontol.* in press, doi:10.1016/j.exger.2008.01.002, 2008.
19. Baur JA, and Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discovery* 5: 1-12, 2006.
20. Parker JA, Arango M, Abderrahmane S, Lambert E, Tourette C, Catoire H, and Neri C. Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in nematode and mammalian neurons. *Nat Genet* 37: 349-50, 2005.
21. Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, and Sinclair D. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 430: 686-9, 2004.
22. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, and Cellerino A. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 16: 296-300, 2006.
23. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, and Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444: 337-42, 2006.
24. Putics Á, Végh EM, Csermely P and Sóti C. Resveratrol induces the heat shock response and protects human cells from severe heat stress. *Antiox Redox Signaling* 10, 65-75, 2008.
25. Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuin functions in health and disease. *Mol Endocrinol.* 21, 1745-1755, 2007.
26. Sóti C, Csermely P. Biogerontológia – az öregedés (pato)biokémiája. In: *Orvosi Pathobiokémia* (szerk.: Mandl J. és Machovich R.) Medicina, Budapest 2007.
27. Sóti C, Csermely P. Sejtöregedés. In: (szerk.: Szabó G.) *Sejtbiológia, Medicina, Budapest, nyomtatás alatt*, 2008.