

FEHÉRJÉK, LIPIDEK ÉS NUKLEINSAVAK STRESSZ INDUKÁLT TA POSZTTRANSLÁCIÓS MODIFIKÁCIÓJA

Murányi Marianna
Biomedtek Ltd.

Összefoglalás

A sejttanyagcsere során melléktermékként reaktív molekulák is keletkeznek, melyek részt vehetnek a sejt szignáltranszdukciós folyamataiban, a felesleges molekulákat pedig a sejtek antioxidáns rendszerei semlegesítik. Az antioxidáns rendszer azonban túlterhelődik, ha a sejtet rendkívüli stressz éri. Ennek következménye a sejtet felépítő molekulák károsodása, súlyos esetben a sejt halála. A sejtet felépítő molekulákon a reaktív molekulák által okozott biokémiai módosítások változatosak, érinthetik a lipideket, szénhidrátokat, a fehérjéket és nukleinsavakat is. E tanulmány célja, hogy összefoglalja jelenlegi ismereteinket a sejtben keletkező reaktív molekulák keletkezésének körülményeiről, a sejtet felépítő molekulákon az általuk okozott biokémiai módosításokról és ezek fiziológiás és pathofiziológiás következményeiről.¹

Bevezetés

Jelenleg kétféle koncepció él a sejtben termelődő oxidánsokkal kapcsolatban. Az egyikben az oxidánsok mint káros molekulák szerepelnek, melynek következtében a sejt oxidatív stressztől szenved. A másikban ezek a molekulák fontos szerepet játszanak a sejtfunkciók fiziológiás regulációjában. Utóbbira számos példát említhetünk, így a szuperoxid anionnak a memória folyamataiban játszott nélkülözhetetlen szerepét [1]. Az oxidánsok mennyisége dönti el, hogy oxidatív stresszről vagy redox-regulációról beszélhetünk-e. E tanulmány célja, hogy összefoglalja jelenlegi ismereteinket a sejtben keletkező reaktív molekulák keletkezésének körülményeiről, a sejtet felépítő molekulákon az általuk okozott biokémiai módosításokról és ezek fiziológiás és pathofiziológiás következményeiről.

Szabadgyökök keletkezése

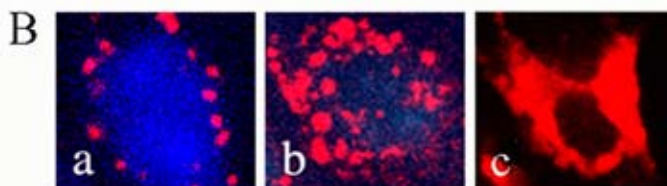
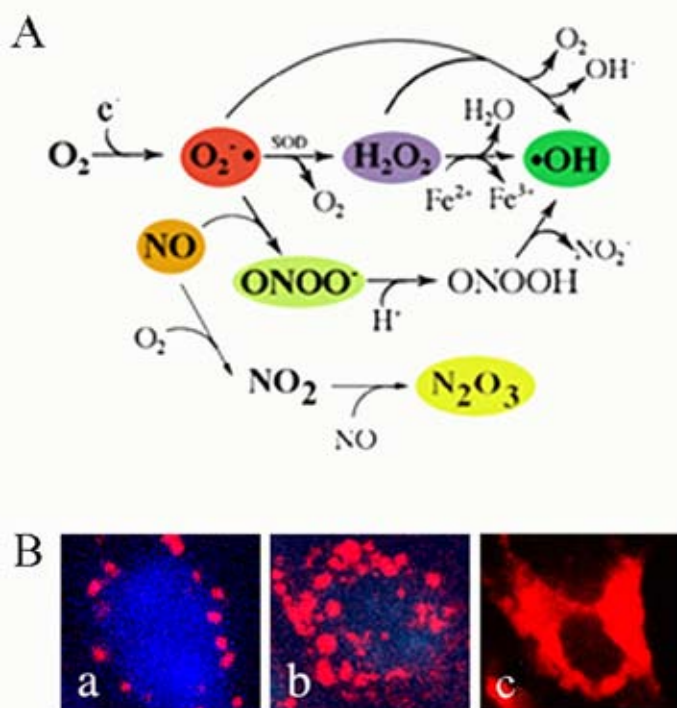
A sejttanyagcsere normális működése során számos káros molekula is keletkezik. Ezek közé tartoznak az oxidálószeresek és a szabadgyökök (1. táblázat), utóbbiak külső elektronhéján párosítatlan elektronok keringenek, ebből fakadóan rendkívül reakcióképesek. Reaktív molekulák a sejt meghatározott pontjain keletkeznek, főként a mitokondriumokban és citoplazmában [2]. A sejtmembránban foszfolipidekből foszfolipáz-A2 hatására keletkező arachidonsav lebontása ciklooxygenáz által a keletkező prosztaglandinok és tromboxánok mellett szuperoxid (O_2^-) is keletkezik melléktermékként. Jelenleg a legnagyobb jelentőséget a mitokondriumban végbemenő folyamatoknak tulajdonítunk. A légzési láncan átfutó elektronok egy része megszökik az I, III és IV mitokondriális komplexekről, melyek az ATP szintéziséhez szükséges proton-grádienst hozzák létre, így ezek az elektronok közvetlenül a molekuláris oxigénre kerülnek, létrehozva a szuperoxid aniont [3]. Rendkívül reaktív gyök lévén, keletkezésének helyéhez közel azonnal

1 Rövidítések jegyzéke: ATP, adenosin-trifoszfát; iNOS, indukálható nitrogén-monoxid szintáz; NO, nitrogén-monoxid; ONNO-, peroxinitrit; PARP, poli-ADP-ribóz polimeráz; ROS, reaktív oxigéngyökök; SOD, szuperoxid-dizmutáz;

reagál más molekulákkal. Normális esetben a szuperoxid-dizmutáz továbbalakítja hidrogén-peroxiddá, melyet a glutation-peroxidáz és kataláz semlegesít, vízzé és oxigénné bontva azt, (1.ábra) [4]. A fiziológiás mennyiségben keletkezett szabadgyökök szerepére vannak már példák, így a szuperoxid mediátorként részt vesz az agy memória folyamataiban [1].

A mitokondriális funkciók elégtelen működésének következményeként a sejt oxidatív stressznek van kitéve, mely a mitokondriumot is károsítja [5]. Ha a légzési láncan megvalósuló folyamatok zavart szenvednek, akkor a molekuláris oxigénre kerülő elektronok következtében nagy mennyiségű szuperoxid anion keletkezik. A keletkező szuperoxid anion további reaktív oxigén- és nitrogéngyökök keletkezéséhez vezet. Ha a szuperoxid anion nitrogén-monoxiddal ($\cdot\text{NO}$) találkozik a nitrogén-monoxid szintáz (iNOS) intenzív működésének eredményeként, akkor a két molekula reagál egymással és egy rendkívül reakcióképes és káros molekula, a peroxinitrit (ONOO^-) keletkezik, mely a DNS, membránlipidek és fehérjék oxidációjával sejthalálhoz vezet. A peroxinitrit a fehérjék nitrozilációja által beleavatkozhat a tirozin foszforilációs és defoszforilációs szignálutakba, valamint a mitokondriumban számos enzimet károsíthat, például a sejt energiatermelésében kulcsfontosságú ATP-szintetázt és más enzimeket a légzési láncban, valamint az antioxidáns enzimeket is [6]. A mitokondrium membránjának károsításával pedig beindíthatja az apoptotikus útvonalakat. A NO autooxidáción is áteshet, ennek következtében nitrogén-dioxid (NO_2) és dinitrogén-oxid (N_2O_3) keletkezik, amelyek a fehérjékkel reagálva módosítják azok cisztein szulfhidril csoportjait, ami az enzimek működésének megváltozásához vezet [1. ábra] [7].

Szabadgyökök nagy mennyiségben keletkeznek az agyban iszkémiás inzultust követően, melyet súlyosbít a hyperglükémiás/diabéteszes állapot [8]. Iszkémiás állapotban a

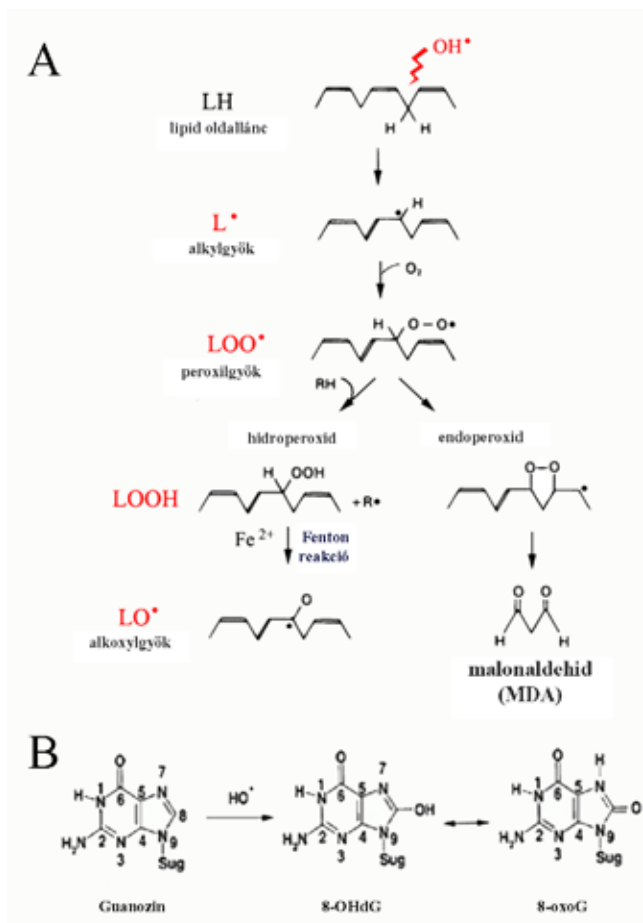


1. ábra. Reaktív molekulák termelődése. A. Reaktív oxigén- és nitrogéngyökök keletkezése. A mitokondriális légzési lánc elektronjai a molekuláris oxigénre kerülhetnek szuperoxid termelést eredményezve. A szuperoxid aniont a szuperoxid-dizmutáz hidrogén-peroxiddá (H_2O_2) alakítja, mely vas-katalizált spontán reakcióban vagy magával a szuperoxiddal reagálva reaktív hidroxilgyökké ($\cdot\text{OH}$) alakulhat. A szuperoxid a nitrogén-monoxid szintáz enzim működése során keletkező nitrogén-monoxiddal (NO) is képes reagálni, mely peroxinitrit (ONOO^-) keletkezéséhez vezet, utóbbi gyorsan lebomlik a szintén reaktív hidroxilgyökökre és nitrit anionra (NO_2^-). B. Szuperoxid anion termelődése globális ischaemiát követően normoglikémiás (a) és diabétes mellitusban szenvedő (b) patkány kortikális idegsejtjeiben és makrofágjaiban (c).

vérellátás serkentésének növelése céljából megnövekedett NO, illetve a megjelenő makrofágok által termelt NO a megnövekedett szuperoxid mennyiségével óriási mennyiségű peroxinitrit termelődéséhez vezet az idegsejtekben, melyek károsodást szenvednek és el is pusztulhatnak [9]. A mitokondrium működésének zavara tehát jelentős szerepet játszik a diabetes mellitus hatására kialakuló, agyi iszkémiát követő súlyosabb agyi károsodásokban.

A szuperoxidból keletkező hidrogén-peroxid is részt vesz a sejtben zajló

szignáltranszdukciós folyamatokban. Az antioxidáns enzimek kontrollja alól elszabadult H_2O_2 károsítja a mitokondrium membránját a citokróm-c kiszabadulását okozva az intermembrán térből, mely a sejt apoptotikus útvonalait indítja be a sejt halálához vezetve [10]. Hidrogén-peroxidból átmeneti fémionok (vas, réz) jelenlétében rendkívül reaktív és káros molekula, a hidroxilgyök képződik, mely a DNS, membránlipidek és fehérjék oxidációjával jelentős károkat okoz a sejtekben [11].



2. ábra. Lipidperoxidáció és nukleinsavak oxidációja. A. Lipidperoxidáció. A hidroxilgyök a membrán telítetlen zsírsavaival (LH) reagál és alkyl és alkoxyl gyököket ($L^\bullet$) hoz létre. Autooxidálódás eredményeként lipid peroxidok és lipid peroxilgyökök ($LOO^\bullet$) keletkeznek. Utóbbiak lipid oldalláncokkal reagálva lipid hidroperoxidokat (LOOH) és alkylgyököket hoznak létre megindítva egy öngerjesztő folyamatot. A lipid hidroperoxidok elősegítik a Fenton-reakciót, melyben a peroxidból átmeneti fémek hatására hidroxilgyökök képződnek. A lipid peroxidáció során káros anyagok is képződnek (malonaldehid, 4-hidroxi-nonenal). B. A guanozin bázis hidroxilációja vagy oxidációja következtében 8-hidroxi-deoxiguanozin (8-OHdG) és 7,8-dihidrogvanozin (8-oxoG) keletkezik.

Reaktív molekulák támadáspontjai és detektálásuk módszerei

A szabadgyökök támadáspontjai a DNS nukleotidjai, a lipidek kettős kötése és a fehérjék aminosav oldalláncai. A különböző szabadgyökök különféle változásokat idéznek elő a sejtet felépítő molekulákban. A rendkívül reaktív peroxinitrit és hidroxilgyök carbonilvegyületeket (aldehideket és ketonokat) hoz létre, valamint keresztkötéseket és lipid peroxidációt. A hidroxilgyök továbbá kovalens keresztkötéseket és további szabadgyökök képződését indukálja [12, 13].

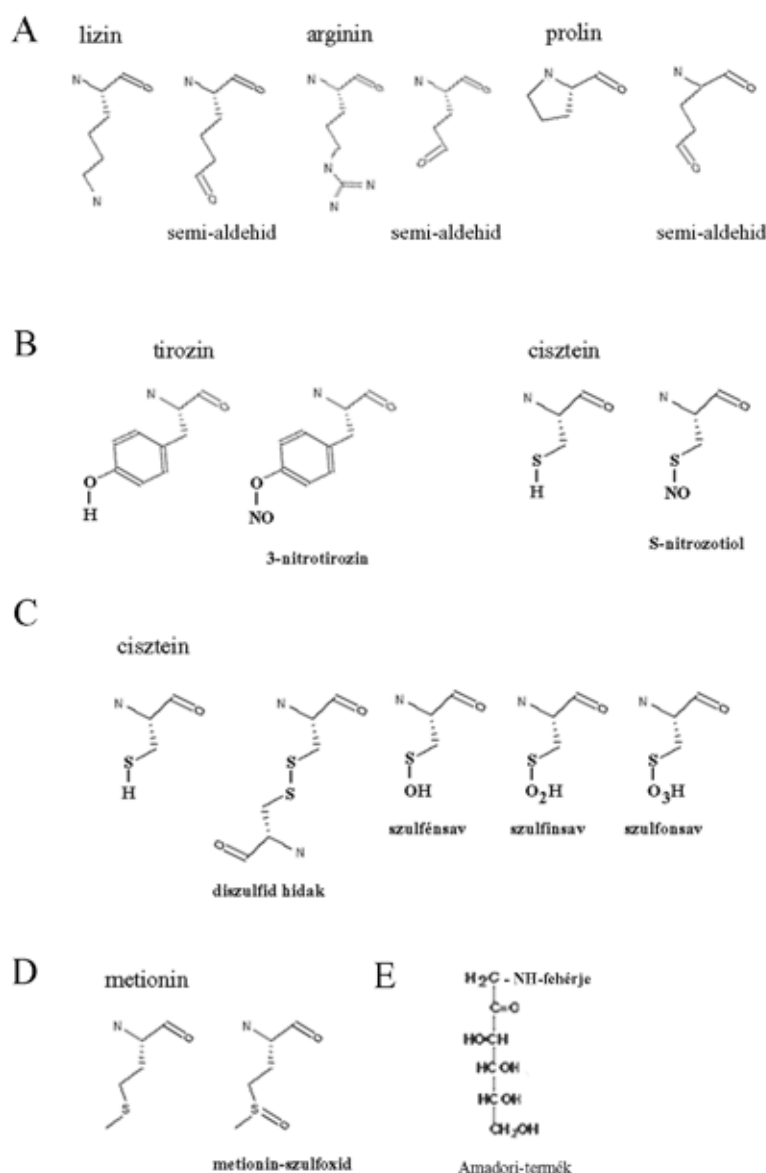
Lipidek

A lipidek kettős kötéseiben okozott változások elindítója a hidroxilgyök,

mely a membrán telítetlen zsírsavaival (LH) reagál és alkyl és alkoxyil gyököket (L*) hoz létre (2.A ábra). Ezek autooxidálódhatnak, melynek eredményeként lipid peroxidok és lipid peroxilgyökök (LOO*) keletkeznek. Utóbbiak lipid oldalláncokkal reagálva lipid hidroperoxidokat (LOOH) és alkylgyököket hoznak létre, ezzel megindítva egy öngerjesztő folyamatot. A lipid hidroperoxidok elősegítik a Fenton-reakciót, melyben a peroxidból átmeneti fémek hatására hidroxilgyökök keletkeznek. A lipid peroxidáció során számos káros anyag képződik, például malonaldehid és 4-hidroxi-nonenal [14]. Mindkettő hosszú élettartamú molekula, melyek képesek a membránokon is áthatolni és számos fehérjét, lipidet és nukleinsavat károsítani. A lipidperoxidációt az F₂-izoprosztánok (PGF₂ alfa izomerek) mérésével, illetve thiobarbiturátsavval (TBARS) lehet kimutatni [15].

Fehérjék

A fehérjékben okozott oxidatív változások egyike a cisztein szulfhidril (–SH) oldalláncait érinti, mely következtében a fehérjék között keresztkötések jönnek létre, módosítva vagy gátolva a fehérje funkcióját (3. ábra). Példaként említhető egy mitokondriális fehérje, az adenosin nukleotid transzlokátor, mely oxidatív stressznek kitéve részt vesz a mitokondrium belső membránjában elhelyezkedő nem-szelektív ioncsatorna pórus komplex kialakításában, melyen a kalcium és protonok kiáramlása miatt összeomlik a membránpotenciál [16]. Az ATP csökkent mennyisége korlátozza



3. ábra. Fehérjék modifikációja. A. Karboniláció. A hidrogén-peroxid és a hidroxilgyök karbonilkötéseket (C=O) hoz létre bázikus aminosavakban. B. Tirozin és cisztein nitrozilációja. A szulfhidril és hidroxilcsoportokat nitrogéngyökök módosíthatják, nitrotirozint és S-nitrozotiolokat kialakítva. C. Szulfhidril oldallándok modifikációja. A cisztein szulfhidril (–SH) oldalláncai oxidálódnak, melynek következtében a fehérjék között keresztkötések jöhetnek létre. D. Metionin oxidációja. Metionin oxidációjával metionin-szulfoxid keletkezik. E. Amadori-termék. A fehérjék glikozilációja, azaz glükózzal való kapcsolódása következtében jön létre az Amadori-termék, majd a késői glikozilációs végtermékek.

az ATPázok működését, mely végül a sejt ionegyensúlyának felborulásához és sejtpusztuláshoz vezet [16].

Az extracelluláris tér erősen oxidatív környezetében (elhanyagolható mennyiségű glutation, GSH) diszulfidok vannak többségben. Azonban a plazmamembránban elhelyezkedő, a sejt felszínére kinyúló kulcsfontosságú receptorokon és ioncsatornákon redukált thiolokat találunk. A citoplazmában az erősen redukált körülmények (GSH:GSSG=30:100) között többnyire szabad thiolok találhatók [13]. A hidrogén-peroxid és peroxinitrit a fehérjék szulfhidril csoportjait oxidálja és ezzel keresztkötéseket hoz létre a fehérjén belül, fehérjék között vagy mindkettőn (3.C ábra) [17,18]. A szulfhidril csoportokat nitrogéngyökök is módosíthatják, így a nitrogén-monoxid autooxidációjával képződött N_2O_3 S-nitrozothiolokat hoz létre (3.B ábra). Ennek kimutatására használatos a higanyos Griess-reakció vagy a DAN (diaminonaftalén) [15]. A peroxinitrit fő támadáspontjai a cisztein, metionin, fenilalanin és a tirozin aminosavak. A tirozinból 3-nitrotirozin keletkezik, amit az ellene termeltetett antitesttel lehet kimutatni immunhisztokémiai festéssel vagy Western-blot módszerrel (3.B ábra) [9].

A hidroxilgyök és a hidrogén-peroxid karbonilkötéseket (C=O) hoz létre bázikus aminosavakban (hisztidin, lizin, arginin), melynek következtében az aldehidhidak kialakulása a fehérjék keresztkötéseihez vezetnek [12]. A karbonilokat dinitrofenil-hidrazinnal lehet kimutatni és spektrofotométerrel mérni (3.A ábra) [15]. A metionin oxidációjával metionin-szulfoxid keletkezik. (3.D ábra).

A fehérjék egy másik, az öregedésben is szerepet játszó módosítása a glikoziláció, mely a fehérjék glükózzal való kapcsolódását jelenti. Cukorbetegségben ez jelentős, érinti mind a rövid, mind a hosszú élettartamú fehérjéket. A folyamat során a fehérjéhez Schiff-bázis kötéssel kötődik a glükóz, majd izomerizáció során kialakul a ketoaminkötést tartalmazó Amadori termék. Ez utóbbi a hosszú élettartamú szerkezeti fehérjék (pl. kollagén) esetében további átalakuláson megy keresztül, és kialakulnak a késői glikozilációs végtermékek (AGE, advanced glycation end products), melyek ellenállóak a lebontó enzimekkel szemben, felhalmozódnak és receptoraikhoz kötődve elősegítik szabadgyökök képződését, növekedési faktorokat indukálnak és megzavarják a haemostasist (3.E ábra) [19].

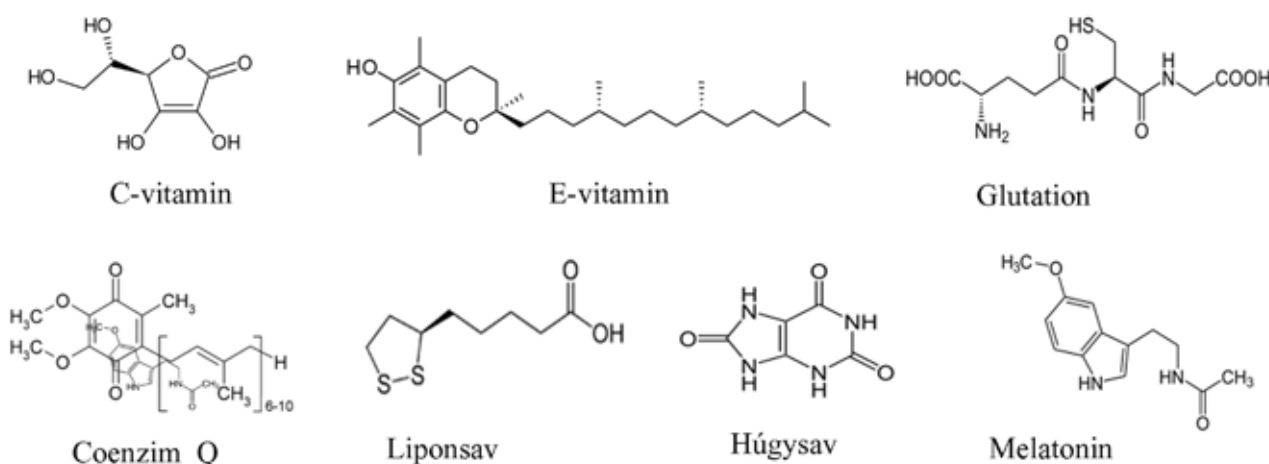
Nukleinsavak

A nukleinsavakat érintő leggyakoribb módosulás a guanozin bázist érintő hidroxiláció vagy oxidáció, mely következtében 8-hidroxi-deoxiguanozin (8-OHdG), illetve 7,8-dihidroguanozin (8-oxoG) keletkezik, melyek könnyedén alakulnak egymásba (2.B ábra) [20] [15]. A módosulás következtében a guanozin adeninnel alakít párt, melynek eredményeként mutáció jön létre, hiszen a helytelen párosodás miatt GC helyett AT jelenik meg a nukleinsavban. A sejtmaggal ellentétben a mitokondriumban alacsony a DNS-ben bekövetkező hibák javításának határfoka, ezért a mitokondriális DNS-t kiemelten érinti az oxidatív és nitrozatív stressz. A módosult guanint ellenanyaggal lehet kimutatni immunfestéssel vagy Western-blot módszerrel [9, 15], a DNS-ben bekövetkezett töréseket Comet módszerrel [21].

A DNS oxidatív károsodása, a DNS-en kialakuló lyukak aktiválják a sejt javító mechanizmusait, mely kezdő lépése a polyADP-ribosiláció, egy reverzibilis poszttranszlációs fehérje módosítás. A transzkripció faktorok polyADP-ribosilációja képtelenné teszi a hisztonokat, hogy kötődjenek a DNS-hez, így lehetővé téve a javító enzimek DNS-hez való jutását. A polyADP-ribosiláció 90%-áért a PARP-1 (E.C. 2.4.2.30, ADP-ribosil-transzferáz) a felelős. Aktivációját követően a NAD⁺-ot nikotinamidra és ADP-ribózra hasítja. A polymerizált ADP-ribózt ezután a megfelelő fehérjékhez kapcsolja [22]. Súlyos oxidatív stressz nagymértékű polyADP-ribosilációt indukál, melynek következtében nagy mennyiségű NAD⁺ fogy, így az ATP mennyisége is lecsökken, mely sejtkárosodáshoz vezethet. A polyADP-ribosiláció szerepet játszik számos más biológiai folyamatban is, például memória folyamatokban [23].

Antioxidánsok

A reaktív molekulák által okozott károsodások elleni védekezés céljából a sejtek kifejlesztettek egy komplex antioxidáns védekezési rendszert, melynek tagjai között vannak szabadgyökfogók, például a glutation, tioredoxin, C és E vitamin,



4. ábra. Antioxidánsok. C-vitamin (aszkorbinsav), E-vitamin (tocopherol), glutation, koenzim Q, liponsav, húgysav, melatonin.

illetve enzimek, például szuperoxid-dizmutáz, kataláz és glutation-peroxidáz (4. ábra) [24, 25].

A citoplazmában és az extracelluláris mátrixban elhelyezkedő szuperoxid-dizmutáz rezet tartalmaz, ellentétben a mitokondriális enzimmal, mely mangánt. Mindegyik forma a szuperoxid aniont alakítja át hydrogen-peroxiddá, melyet a kataláz és a glutation peroxidáz konvertál vízre és oxigénre. A szelént tartalmazó glutation peroxidáz ezen kívül a lipid peroxidokat is visszaalakítja GSH felhasználásával. A GSH a legfőbb citoplazmatikus antioxidáns, melyet három aminosav, cisztein, glicin és glutaminsav épít fel. A reakció következtében oxidálódott glutationt (GSSG) a glutation reduktáz regenerálja NADPH felhasználásával [26].

Az E-vitamin a lipid membránok fő szabadgyökfogója, míg a C-vitamin a sejt hidrophil részein fejti ki hatását, redukálja és ezzel semlegesíti a hidroxil, alkoxil és peroxil szabadgyököket, valamint fokozza a glutation-peroxidáz aktivitását. Az oxidálódott E-vitamin a C-vitamin, illetve a CoEnzim Q segítségével alakul vissza, a C-vitamint pedig a glutation redukálja [27,28]. A tobozmirigy hormoja, a melatonin eredményes hidroxilgyökfogó, átjut a mitokondriális és sejtmag membránján, védelmet nyújtva a DNS károsodása ellen. Utóbbinak azonban a kor előrehaladtával csökken a mennyisége [29]. A purin lebontásából származó húgysav is véd a szabadgyökök ellen és megvédi a C-vitamint az oxidációtól, mivel megköti a szabad vas- és a réz-ionokat [30].

Amennyiben a sejtek nincsenek kitéve jelentős mértékű oxidatív és nitrozatív stressznek, a rendszer jól működik. Ha azonban nagy mennyiségű reaktív molekula képződik, a rendszer túlterhelődik, melynek sejtkárosodás, súlyos esetben sejthalál a következménye.

Irodalomjegyzék

- [1] Kishida, K. T. Klann, E. (2007), Sources and Targets of Reactive Oxygen Species in Synaptic Plasticity and Memory, *Antioxid Redox Signal*, 9(2): 233-44.
- [2] Murphy, M. P. (2009), How mitochondria produce reactive oxygen species, *Biochem J*, 417: 1-13.
- [3] Turrens, J. F., Alexandre, A. Lehninger, A. L. (1985), Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria, *Arch Biochem Biophys*, 237: 408-14.
- [4] Mates, J. M., Perez-Gomez, C. Nunez de Castro, I. (1999), Antioxidant enzymes and human diseases, *Clin Biochem*, 32: 595-603.
- [5] Fiskum, G. (1985), Mitochondrial damage during cerebral ischemia, *Ann Emerg Med*, 14: 810-5.
- [6] Lipton, S. A., Choi, Y. B., Pan, Z. H., Lei, S. Z., Chen, H. S., Sucher, N. J., Loscalzo, J., Singel, D. J. Stamler, J. S. (1993), A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds, *Nature*, 364: 626-32.
- [7] Torta, F., Usuelli, V., Malgaroli, A. Bachi, A. (2008), Proteomic analysis of protein S-nitrosylation, *Proteomics*, 8: 4484-94.
- [8] Muranyi, M. Li, P. A. (2006), Hyperglycemia increases superoxide production in the CA1 pyramidal neurons after global cerebral ischemia, *Neurosci Lett*, 393: 119-21.
- [9] Muranyi, M., Ding, C., He, Q., Lin, Y. Li, P. A. (2006), Streptozotocin-induced diabetes causes astrocyte death after ischemia and reperfusion injury, *Diabetes*, 55: 349-55.
- [10] Stridh, H., Kimland, M., Jones, D. P., Orrenius, S. Hampton, M. B. (1998), Cytochrome c release and caspase activation in hydrogen peroxide- and tributyltin-induced apoptosis, *FEBS Lett*, 429: 351-5.
- [11] Halliwell, B. Gutteridge, J. M. (1990), Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview, *Methods Enzymol*, 186: 1-85.
- [12] Nystrom, T. (2005), Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence, *Embo J*, 24: 1311-7.
- [13] Ghezzi, P. (2005), Oxidoreduction of protein thiols in redox regulation, *Biochem Soc Trans*, 33: 1378-81.
- [14] Niki, E., Yoshida, Y., Saito, Y. Noguchi, N. (2005), Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects, *Biochem Biophys Res Commun*, 338: 668-76.

- [15] Tarpey, M. M., Wink, D. A., Grisham, M. B. (2004), Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286: R431-44.
- [16] Halestrap, A. P., Woodfield, K. Y., Connern, C. P. (1997), Oxidative stress, thiol reagents, and membrane potential modulate the mitochondrial permeability transition by affecting nucleotide binding to the adenine nucleotide translocase, *J Biol Chem*, 272: 3346-54.
- [17] Saurin, A. T., Neubert, H., Brennan, J. P., Eaton, P. (2004), Widespread sulfenic acid formation in tissues in response to hydrogen peroxide, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 17982-7.
- [18] Quijano, C., Alvarez, B., Gatti, R. M., Augusto, O., Radi, R. (1997), Pathways of peroxynitrite oxidation of thiol groups, *Biochem J*, 322 (Pt 1): 167-73.
- [19] Boulanger, E., Wautier, J. L., Dequiedt, P., Schmidt, A. M. (2006), [Glycation, glycoxidation and diabetes mellitus], *Nephrol Ther*, 2 Suppl 1: S8-16.
- [20] Niles, J. C., Wishnok, J. S., Tannenbaum, S. R. (2006), Peroxynitrite-induced oxidation and nitration products of guanine and 8-oxoguanine: structures and mechanisms of product formation, *Nitric Oxide*, 14: 109-21.
- [21] Collins, A. R. (2009), Investigating oxidative DNA damage and its repair using the comet assay, *Mutat Res*, 681: 24-32.
- [22] Virag, L., Szabo, C. (2002), The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors, *Pharmacol Rev*, 54: 375-429.
- [23] Cohen-Armon, M., Visochek, L., Katsoff, A., Levitan, D., Susswein, A. J., Klein, R., Valbrun, M., Schwartz, J. H. (2004), Long-term memory requires polyADP-ribosylation, *Science*, 304: 1820-2.
- [24] Urso, M. L., Clarkson, P. M. (2003), Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation, *Toxicology*, 189: 41-54.
- [25] Nemeth, E., Feher, J., Nagy, V., Lengyel, G., Feher, J. (2006), [The role of antioxidants in prevention], *Orv Hetil*, 147: 603-7.
- [26] Pompella, A., Visvikis, A., Paolicchi, A., De Tata, V., Casini, A. F. (2003), The changing faces of glutathione, a cellular protagonist, *Biochem Pharmacol*, 66: 1499-503.
- [27] Brigelius-Flohe, R., Traber, M. G. (1999), Vitamin E: function and metabolism, *Faseb J*, 13: 1145-55.
- [28] Crane, F. L. (2008), The evolution of coenzyme Q, *Biofactors*, 32: 5-11.
- [29] Reiter, R. J., Acuna-Castroviejo, D., Tan, D. X., Burkhardt, S. (2001), Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system, *Ann N Y Acad Sci*, 939: 200-15.
- [30] Proctor, P. (1970), Similar functions of uric acid and ascorbate in man? *Nature*, 228: 868.



Kutatómunkámat az MTA Szegedi Biológiai Központ G-protein mediált szignáltranszdukciós csoportjában biológus hallgatóként kezdtem 1999-ben. Eredményeimrel 2. helyezést értem el az OTDK Neurobiológiai Szekciójában 2001-ben. A diploma megszerzése után Hawaii Egyetemen, a Semmelweis Egyetem Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézetében, és a New York Egyetemen folytattam kutatásaimat a neurobiológia területén. Tudományos tevékenységem és publikációim kiterjednek az opioid addikció, agyi ischaemia, diabetes mellitus, Alzheimer-kór és memória kutatás területére. Jelenleg a BioMedTek Ltd. tudományos tanácsadójaként együttműködésekert segítek elő magyar kutatócsoportok és amerikai kutatócsoportok között.

KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA - 2006

- Adam-Vizi V, Christos Chinopoulos.: Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(12): 639-645, 2006
- Agostini, M., Schoenmakers, E., Mitchell, C.S., Szatmari, I. Savage, D., Smith, A.G., Rajanayagam, O., Semple, R., Luan, J., L Bath, R.K., Zalin, A.N, Labib, M., Kumar, S., Simpson, H., Blom, D., Marais, D., Schwabe, J.W.R., Baroso, I., Trembath, R., Wareham, N., Nagy, L., Gurnell, M., O’Rahilly, S. and Chatterjee, V.K.K. Non-DNA binding, dominant-negative, human PPAR γ mutations cause lipodystrophic insulin resistance *Cell Metabolism* 4:303-311, 2006
- Arányi T, Páldi A. The constant variation: DNA methylation changes during preimplantation development. *FEBS Lett.* 580(28-29):6521-6, 2006
- Bognar Z, Kalai T, Palfi A, Hanto K, Bognar B, Mark L, Szabo Z, Tapodi A, Radnai B, Sarszegi Z, Szanto A, Gallyas F Jr, Hideg K, Sumegi B, Varbiro G. A novel SOD-mimetic permeability transition inhibitor agent protects ischemic heart by inhibiting both apoptotic and necrotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 41(5):835-48., 2006
- Chinopoulos C, Adam-Vizi V.: Calcium, Mitochondria and Oxidative Stress in Neuronal Pathology: Novel Aspects of an Enduring Theme. *FEBS Journal*, 273(3): 433-450, 2006
- Ciurciu A., Komonyi O., Pankotai T., Boros I.M.: The Drosophila HAT Gcn5 and transcriptional adaptor Ada2a are involved in nucleosomal histone H4 acetylation. *Mol Cell Biol.* 26: 9413-9423, 2006
- Csala M, Bánhegyi G, Benedetti A: Endoplasmic reticulum: A metabolic compartment. *FEBS Lett.*, 580, 2160-2165, 2006
- G. Hegyi and J. Belágyi Intermolecular cross-linking of F-actin alters the dynamics of its interaction with H- meromyosin in the weak-binding state. *FEBS Journal* 273, 1896-1905, 2006
- Kardon T, Noel G, Vertommen D, Schaftingen Van E: Identification of the gene encoding hydroxyacid-oxoacid transhydrogenase, an enzyme that metabolizes 4-hydroxybutyrate. *FEBS Lett.*, 580, 2347-2350, 2006
- Kertész S, Kerényi Z, Mérai Zs, Bartos I, Pálffy T, Barta E, Silhavy D Both introns and long 3’ UTRs operate as cis-acting elements to trigger nonsense-mediated decay in plants. *Nucleic Acids Research* 34(21):6147-57, 2006
- Kovács, M., Thirumurugan, K., Knight, P. J., Sellers, J. R. Load-dependent mechanism of non-muscle myosin 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 9994-9, 2007
- L. Nagy, R. Schüle and H. Gronemeyer Twenty years of nuclear receptors *EMBO Reports* 7(6): 579-584, 2006

- Li H., Rauch T., Chen Z.X., Szabo P.E., Riggs A.D., Pfeifer G.P.: The histone methyltransferase SETDB1 and the DNA methyltransferase DNMT3A interact directly and localize to promoters silenced in cancer cells. *J Biol Chem.* 281: 19489-19500, 2006
- Mergaert P, Uchiumi T, Alunni B, Evanno G, Cheron A, Catrice O, Mausset AE, Barloy Hubler F, Galibert F, Kondorosi A, Kondorosi E: Eukaryotic control on bacterial cell cycle and differentiation in the Rhizobium-legume symbiosis. *P Natl Acad Sci USA* 103: 5230-5235, 2006
- Müller M, Klein I, Kopácsi S, Remaley AT, Rajnavölgyi E, Sarkadi B and Váradi A Co-expression of human ABCG5 and ABCG8 in insect cells generates an androstan stimulated membrane ATPase activity. *FEBS Lett* 580, 6139-44., 2006
- Nardai G., Vegh E. M., Prohaszka Z., Csermely P.: Chaperone-related immune dysfunction: an emergent property of distorted chaperone networks. *Trends Immunol.*, 27:74-79, 2006
- Oláh J, Tőkési N, Vincze O, Horváth I, Lehotzky A, Erdei A, Szájli E, Medzihradszky K M, Orosz F, Kovács G G, Ovádi J Interaction of TPPP/p25 protein with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and their co-localization in Lewy bodies *FEBS Lett* 580:(25) 5807-5814, 2006
- Orosz F, Oláh J, Ovádi J Triosephosphate isomerase deficiency: facts and doubts *IUBMB Life* 58: 703-715, 2006
- Osváth S, Herényi L, Závodszy P, Fidy J, Köhler G Hierarchic Finite Level Energy Landscape Model – to Describe the Refolding Kinetics of Phosphoglycerate Kinase *Journal of Biological Chemistry* 281, 24375–24380,, 2006
- Ovádi J Spotlight on Ovádi Judit *FEBS Lett* 580: 2401- p., 2006
- Pal C., Papp B., Lercher M. J., Csermely P., Oliver S. G., Hurst L. D.: Chance and necessity in the evolution of minimal metabolic networks. *Nature*, 440:667-670, 2006
- Pál G, Kouadio JLK, Artis DR, Kossiakoff AA, Sidhu SS Comprehensive and quantitative mapping of energy landscapes for protein-protein interactions by rapid combinatorial scanning *J BIOL CHEM* 281: 22378-22385, 2006
- Papp E, Száraz P, Korcsmáros T, Csermely P: Changes of endoplasmic reticulum chaperone complexes, redox state, and impaired protein disulfide reductase activity in misfolding α -antitrypsin transgenic mice. *FASEB J.*, 20, 1018-1020, 2006
- Picciarella S., Czegle I., Lizák B., Margittai É., Senesi S., Papp E., Csala M., Fulceri R., Csermely P., Mandl J., Benedetti A., Bánhegyi G.: Uncoupled redox systems in the lumen of the endoplasmic reticulum: pyridine nucleotides stay reduced in an oxidative environment. *J. Biol. Chem.* 281, 4671-4677, 2006
- Pósfai Gy., Plunkett III G., Fehér T., Frisch D., Keil G.M., Umenhoffer K., Kolisnychenko V., Stahl B., Sharma S.S., de Arruda M., Burland V., Harcum S.W., Blattner F.R.: Emergent properties of reduced-genome *Escherichia coli*. *Science* 312: 1044-1046, 2006

- Rauch T., Li H., Wu X., Pfeifer G.P.: MIRA-Assisted Microarray Analysis, a New Technology for the Determination of DNA Methylation Patterns, Identifies Frequent Methylation of Homeodomain-Containing Genes in Lung Cancer Cells. *Cancer Res.* 66: 7939-7947, 2006
- Raynaud C, Sozzani R, Glab N, Domenichini S, Perennes C, Cella R, Kondorosi E, Bergounioux C: Two cell-cycle regulated SET-domain proteins interact with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in Arabidopsis. *Plant J* 47: 395-407, 2006
- Sahin-Tóth M, Kukor Z, Nemoda Zs: Human cationic trypsinogen is sulfated on Tyr154. *FEBS J.*, 273, 5044-5050, 2006
- Sarkadi B, Homolya L, Szakács G and Váradi A Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. *Physiol Rev* 86, 1179-236., 2006
- Sharma M.K., Watson M.A., Lyman M., Perry A., Aldape K.D., Deák F., Gutmann D.H.: Matrilin-2 expression distinguishes clinically relevant subsets of pilocytic astrocytoma. *Neurology* 66: 127-130, 2006
- Szatmari, I, Vámosi, G., Brazda, P., Balint L. B., Benko, S., Széles, L., Jeney, V., Özvegy-Laczka, G., Szántó, A., Barta, E., Balla, J., Sarkadi, B. and Nagy, L. PPAR γ regulated ABCG2 expression confers cytoprotection to human dendritic cells *Journal of Biological Chemistry* 281:23812-23823, 2006
- Szatmari, I., Pap, A., Ruehl, R., Ma, J.X., Illarionov, P.A., Besra, G.S., Rajnavolgyi, E., Dezso, B. and Nagy, L. PPAR γ controls CD1d expression by turning on retinoic acid synthesis in developing human dendritic cells *Journal of Experimental Medicine* 203:2351-2362, 2006
- Szegedi V., Juhász G., Rózsa É., Juhász-Vedres G., Datki Zs., Fülöp L., Bozsó Zs., Lakatos A., Laczkó I., Farkas T., Kis Zs., Tóth G., Soós K., Zarándi M., Budai D., Toldi J., Penke B.: Endomorphin-2, an endogenous tetrapeptide, protects against A β 1-42 in vitro and in vivo. *THE FASEB Journal.* 20: 1191-1193, 2006
- Szigeti A, Bellyei S, Gasz B, Boronkai A, Hocsak E, Minik O, Bogнар Z, Varbiro G, Sumegi B, Gallyas F Jr. Induction of necrotic cell death and mitochondrial permeabilization by heme binding protein 2/SOUL. *FEBS Lett* 580(27):6447-54, 2006
- Szondy Z, Mastroberardino PG, Váradi J, Farrace MG, Nagy N, Bak I, Viti I, Wieckowski MR, Melino G, Rizzuto R, Tósaki A, Fesus L, Piacentini M. Tissue transglutaminase (TG2) protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by regulating ATP synthesis. *Cell Death Differ.* 13:1827-1829, 2006
- Toth J, Gombos L, Simon Z, Medveczky P, Szilagyi L, Graf L, Malnasi Csizmadia A Thermodynamic analysis reveals structural rearrangement during the acylation step in human trypsin 4 on 4-methylumbelliferyl 4-guanidinobenzoate substrate analogue. *J BIOL CHEM* 281: (18) 12596-12602, 2006
- Turu G, Szidonya L, Gáborik Zs, Buday L, Spat A, Clark AJL, Hunyady L: Differential β -arrestin binding of AT $_1$ and AT $_2$ angiotensin receptors. *FEBS Lett.*, 580, 41-45, 2006

- Tusnády GE, Sarkadi B, Simon I and Váradi A Membrane topology of human ABC proteins. FEBS Lett 580, 1017-22., 2006
- Yang, Y., Kovács, M., Sakamoto, T., Zhang, F., Kiehart, D. P., Sellers, J. R. Dimerized *Drosophila* myosin VIIa: a processive motor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 5746-51., 2006
- van de Velde W, Guerra Jcp, de Keyser A, de Rycke R, Rombauts S, Maunoury N, Mergaert P, Kondorosi E, Holsters M, Goormachtig S: Aging in legume symbiosis. A molecular view on nodule senescence in *Medicago truncatula*. Plant Physiol 141: 711-720, 2006
- Vígh, L., Török, Zs., Balogh, G., Glatz, A., Piotto, S., Horváth, I.: Membrane regulated stress response: a theoretical and practical approach. In: Molecular Aspects of the Stress Response: Chaperones, Membranes And Networks. (Ed. by Csermely, P. and Vigh, L.) Springer Series: Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 594: 114-131, 2006
- Walisko O., Izsvák Z., Szabo K., Kaufmann C.D., Herold S., Ivics Z.: Sleeping Beauty transposase modulates cell-cycle progression through interaction with Miz-1. P Natl Acad Sci USA 103: 4062-4067, 2006