

Vázizomkutatások Szegeden

A szegedi vázizomzat-kutatások kezdetei a Szent-Györgyi iskola második évtizedében bontakoztak ki. A ma is folyó munkák így 75 éves múltra tekinthetnek vissza. A kutatás tárgya, az izom, már korábban bekerült az Orvos Vegytani Intézet laboratóriumaiba, hiszen a szöveti légzés, a fumársav-katalízis 1937-ben Nobel-díjjal jutalmazott kísérleti eredményei nagyrészt a galambok repüléséért felelős, erős oxidatív anyagcseréjű mellizom-vagdalékon születtek.

A múlt század negyvenes éveinek eleje számos szempontból sajátos, a kutatócsoportok természetes szakmai dinamikájától eltérő körülményeket hozott. A Nobel-díjas kutatásokban részt vett, tapasztalt, nemzetközi hírnévre szert tett senior munkatársak, Banga Ilona, Straub F. Brunó, Laki Kálmán és mások, az ilyenkor szokásos kirajzás, saját munkacsoport, intézetalakítás vagy külföldi karrierépítés helyett a második világháború dermesztő közegében továbbra is együtt maradtak Szegeden, és hűen követték mesterük témaváltását. A háború minden korábbi tudományos kapcsolattartás, információcsere végletes korlátozását is jelentette, ami nem egy esetben párhuzamos felfedezésekhez vezetett, néhol prioritási vitákat is eredményezett (lásd Engelhardt és Ljubimova moszkvai, a Needham házaspár cambridge-i csoportjával). Ugyanakkor Magyarország, benne Szeged a lángba borult Európa közepén még mindig a béke szigetének számított. Wilfried Mommaerts, a származása miatt Hollandiából menekülni kényszerült kutató 1941–42-ben Szegeden a saját neve alatt publikált, és élvezte a kutatói mindennapok szabadságát és örömeit.

Szent-Györgyi Albert kutatásaiban mindig az élet nagy kérdéseit feszegette. Az izomműködés iránti érdeklődése is valójában a bioenergetika egyik fő kulcsjelensége, a kémiai energia mechanikai energiává alakulásának megértésére irányult. Közvetlen kihívásként a Kűhne által már 1859-ben izolált, miozinnak nevezett fehérjeextraktum paradox viselkedése szolgált. Talán véletlen, kísérleti hiba vagy időzavar nyomán Banga Ilona a szokásos miozin-fehérje extrakció eljárását több órára megszakítani kényszerült. Az így nyert extraktum a gyors kivonással nyerhető folyékony oldat (miozin A) helyett gumyszerű rugalmas masszává állt össze. Ezt nevezték el miozin B-nek. A jelenség értelmezése egyik legszebb példája Szent-Györgyi klasszikus „látni, amit mindenki lát, és gondolni arra amire senki sem gondolt” kutatói öndefiníciójának.

Értelmezésük szerint a lassú extrakció nyomán nyert gumyszerű anyag a miozin tartós aktivált állapotát jelentette, amit egy másik fehérje jelenléte tart fenn. Ezt az aktiváló hatású fehérjét nevezték el aktinnak. A gyors, illetve

a lassú extrakció eredménye közti különbség megmagyarázható volt az izomban jelenlévő energiadonor ATP lebomlásával. Ez egyben a hullamerevség kialakulásának is magyarázatául szolgált. A miozin B ATP hozzáadásával miozin A formává volt alakítható. (Engelhardt és Ljubimova megfigyeléseinek részletei a miozin fehérje ATP-bontó enzimaktivitásáról csak a háború után jutottak el Szegedre Moszkvából.) (Engelhardt és Ljubimova 1939, Banga és Szent-Györgyi 1941, Mommaerts 1941, Straub 1942)



1. ábra. Szent-Györgyi Albert és az intézet munkatársai a negyvenes évek elején, elől jobbra Banga Ilona, háttérben Laki Kálmán és Straub F. Brunó.

Az aktin fehérje azonosítása, tiszta előállítása acetonos izomkivonatból és kémiai szerkezetének jellemzése sokunk szerint egy szerencsésebb földrajzi-történelmi közegben egy második Nobel-díjat is joggal eredményezhetett volna a szegedi iskolának. Az eredmények idegen nyelvű publikálása szerencsére így sem maradt el. Igaz, csak egy helyi kiadvány, a *Studies from the Institute of Medical Chemistry University Szeged* 1941-es, 1942-es és 1943-as köteteiben sorakoznak az izomkontrakció biokémiai alapjait feltáró mun-

kák. Szerzőként megjelennek Laki Kálmán, Gerendás Mihály, Erdős Tamás, valamint az intézet későbbi vezetője, Guba Ferenc is. A harmadik kötetben leírt, a miozin extrakciójához használt magas KCl tartalmú foszfát pufferigazi hungarikummá vált. „Guba–Straub solution” néven minden amerikai izomkutató laboratórium hűtőszekrényében üvegfeliratként olvasható volt még évtizedekkel később is. (Guba és Straub 1943.)

A kontrakcióban szerepet játszó két fő fehérje, illetve az ATP kémiai kölcsönhatásának máig érvényes, pontos leírása, majd e jelenségek ionérzékenységének vizsgálata alapján az izomkontrakció-mechanizmus modell megalkotására irányuló szegedi törekvések azonban nem tekinthetők igazán sikeresnek. A háború után megjelentetett összefoglaló tanulmány végén az erre irányuló próbálkozás az akto-miozin-ATP reakció kalcium-koncentrációváltozások iránti érzéketlenségének (valójában téves) megállapítása, és a fénymikroszkóppal is látható harántcsíkolat tévesen műtermékként való leírása után, a kétféle fehérje komplexének összetekeredésével, meggömbülésével próbálta magyarázni az izomkontrakció mechanikai jelenségét (Szent-Györgyi 1944).

A kérdés megválaszolásához, a csúszó filamentum modell megalkotásához az elektronmikroszkópia térhódítása, a két Huxley munkássága, valamint a kalcium érzékenyítő fehérje komplex (troponin–tropomiozin) felfedezése és működésének értelmezése ekkor még hiányzott (Huxley H.E. és Hanson 1954, Huxley A.F. 1957.)

1944 márciusa, Magyarország német megszállása után Szent-Györgyi Albert menekülni kényszerült. Legközelebb csak harminc év múlva, 1973-ban az MTA SZBK avatóünnepségére jött ismét Szegedre. Ezzel a szegedi izomkutató iskola első, legsikeresebb szakasza lezárult. Straub F. Brunó 1949-ig tanszékvezetőként Szegeden maradt, de mestere eltávozása után visszatért eredeti enzimológiai kutatásaihoz. A kor szelleme, körülményei amúgy sem kedveztek az elmélyült tudományos kutatások folytatásának.

A szegedi izomkutatók újabb fellendülését 1968-ban Guba Ferenc, az egykori Szent-Györgyi tanítvány tanszékvezetői kinevezése hozta el a közben önállósodott Biokémiai Intézet élére. Ő a Szegedtől távol töltött két évtizedben az izomkutatókban áttörő jelentőségűvé vált elektronmikroszkópia egyik hazai vezető személyiségévé vált az MTA Kémiai Szerkezetvizsgáló Laboratóriuma élén. Legjelentősebb eredménye a vastag filamentumok vázfehérjéjének első felismerése és leírása volt fibrillin néven (Guba és mtsai. 1968). Mivel ezen eredmények is hazai Actában jelentek meg, nem kaptak elegendő nemzetközi visszhangot. Így történt meg, hogy csaknem 10 évvel később ugyanezt a fehérjét a japán Kozack Maruyama professzor újra felfedezte és leírta előbb connectin, majd titin néven (Maruyama és mtsai. 1976).



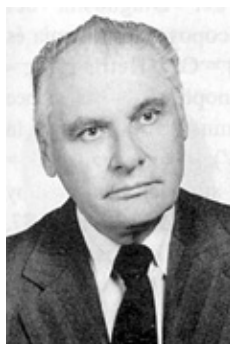
2. ábra. Kozack Maruyama professzor és Guba Ferenc professzor első találkozója Szegeden, 1996. (Háttérben Duda Ernő és Dux László.)

E sorok egyik szerzője (DL) 1972-ben, elsőéves medikusként csatlakozott a Guba Ferenc vezette intézethez. Az okát igazán nem ismerjük, de mindenképpen sajnálatosnak tartjuk, hogy a fibrillin téma kutatása 1968 után már nem folytatódott Szegeden. Guba professzor vezetése alatt így a Biokémiai Intézet kutatásai az izom funkcionális állapotváltozásainak hatásait tanulmányozták a kor lehetőségeinek megfelelően, elsősorban a fehérjék szintjén. Számos eredmény született az immobilizált, feszített vázizmok miozin-, fosfolipid-összetételének, proteáz-aktivitásának alakulásáról, ultrastrukturális szerkezetváltozásairól, az INTERKOZMOSZ program keretében az űrrepüléshez kapcsolódó mikrogravitációs környezet izomhatásairól. Ezen munkákban Takács Ödön, Sohár István, Jakab Györgyi, Gubáné Mészáros Magda, Török Attila játszottak szerepet.

A Szent-Györgyi iskola szellemi örökségének egy másik ágát mentette át Huszák István professzor a Neurológiai és Pszichiátriai Klinika igazgatója. Közvetlen szerepe az izomkutatásokban nem ismert, inkább a biológiai oxidáció, a C-vitamin, valamint a mellékvesevelő vizsgálata terén működtek együtt. Két tanítványa, Heiner Lajos és Domonkos Jenő professzorok azonban a szegedi izomkutatások kiemelkedő egyéniségeivé váltak.



3. ábra.
Prof. Huszák István



4. ábra.
Prof. Domonkos Jenő



5. ábra.
Prof. Heiner Lajos

Domonkos Jenő az izomrost-típusok anyagcsere-eltéréseinek egyik első leírójaként klasszikus munkákat közölt a vörös és fehér izmok eltérő tejsav, piroszőlősav metabolizmusáról (Domonkos 1961).

Heiner professzor és felesége, Mazareán Hortenzia, e sorok egyik szerzőjének (DL) diákkörös témavezetője a Biokémiai Intézetben, egyes izombetegségek biokémiai hátterét kutatták. Így módunk volt a 2,4 diklór-fenoxiacetát által kiváltott miotóniás reakció anyagcsere- és kalciumforgalom változásait megismerni, egyúttal a neuromuszkuláris betegségek modern patobiokémiai megközelítéséből, a rosttípusok eltérő viselkedéséből tapasztalatokat szerezni.

Az izomkontrakció kalciumszabályozására vonatkozó ismeretek viszonylag későn, a múlt század hatvanas-hetvenes éveiben nyertek általános elfogadást. Ebben úttörő szerepe volt Szent-Györgyi Albert japán tisztelőjének és követőjének, Setsuro Ebashi professzornak. Az ő nevéhez fűződik az ATPfüggő kalcium-felvétel, azaz a szarkoplazmatikus retikulum kalcium ATPáz enzimaktivitás leírása (Ebashi 1961). A kontrakció-relaxáció kalciumérzékenységét közvetítő troponin komplex azonosítása és működésének értelmezése egy másik Szent-Györgyi tanítvány, Gergely János nevéhez fűződik (Potter és Gergely 1975). Rövid ideig dolgoztak csak együtt Budapesten, majd 1947-ben ő is az Egyesült Államokba távozott, ahol a bostoni Biomedical Research Institute vezető izomkutatója lett. Hatása a szegedi izomkutatások folytatására kalandos módon, közvetve nyilvánult meg azáltal, hogy az 1956 végén Szegedről menekülni kényszerült Martonosi Antal az ő segítségével jutott Amerikába és kapott kutatói állást Bostonban, ahol két évtized alatt a világ vezető szarkoplazmatikus retikulum kutatói közé emelkedett.

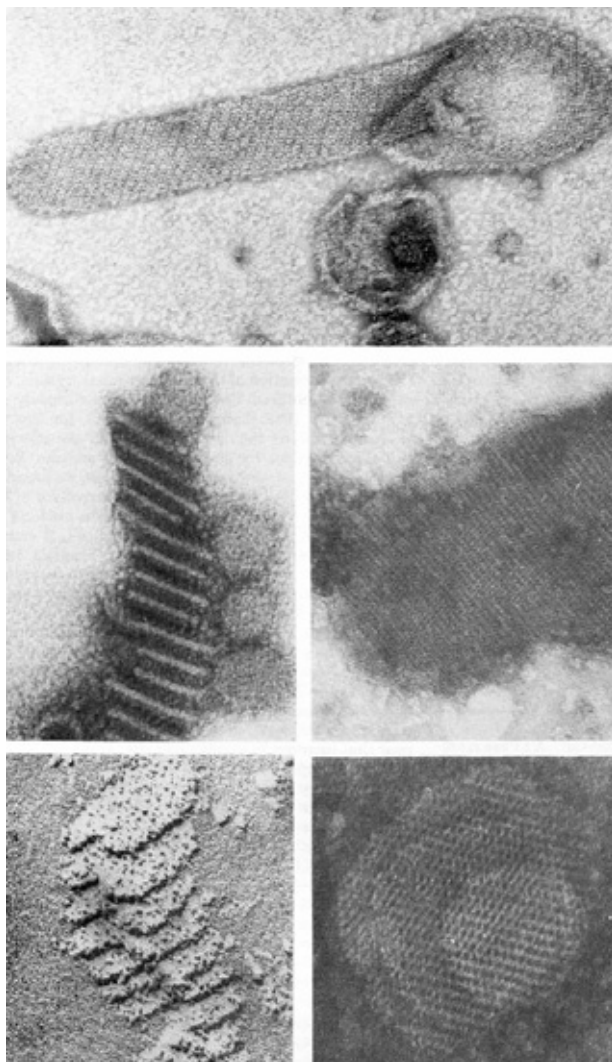


6. ábra. Gergely János és Martonosi Antal professzorok Szegeden, 1993.

E sorok egyik szerzője (DL) 1983-ban lehetőséget kapott arra, hogy vendégkutatóként Martonosi professzor laboratóriumában dolgozzon Syracuse-ban. Ezen tanulmányút és a belőle kinőtt közel tizenöt éves együttműködés eredményeként hoztuk létre a szarkoplazmatikus retikulum kalcium ATPáz enzim konformáció specifikus kristályait, feltártuk a kristályosított enzim legfontosabb szerkezeti, funkcionális jellemzőit (Dux és Martonosi 1983, Dux és mtsai. 1985, 1987). Ez volt a világon az első kristályos formában stabilizált, kationtranszportáló ATPáz enzim. Az integráns membránfehérjék kristályosítása komoly szakmai kihívást jelentett akkor, és jelent még ma is. (Deisenhofer, Huber és Michel 1989-ben kaptak kémiai Nobel-díjat az első integráns membránfehérje-kristályok, a bakteriorodopszin, illetve a fotoszintetikus reakciócentrum előállításáért és jellemzéséért.)

Az 1983-ban elindított együttműködés a következő csaknem 15 évben az egyik legeredményesebb magyar–amerikai tudományos programmá vált. Számos magyar kutató kapott lehetőséget ennek keretében szakmai karrierjének elindítására vagy továbbfejlesztésére. (Debrecenből Varga Sándor, Papp Sándor, Jóna István, Keresztes Tamás, Budapestről Végh Miklós, Csermely Péter, Müllner Nándor, Szegedről Molnár Elek.) A kalcium ATPáz enzim elsődleges szekvenciáját 1985-ben közzölték kanadai és dán kutatók. Az enzim háromdimenziós folding modelljének megalkotásához keretet adtak a kris-

tályos enzimről nyert szerkezeti adataink (Brandl és mtsai, 1986). Martonosi Antal a Szent-Györgyi Albert vendégprofesszori cím első kitüntetettjeként oktatott és kutatott intézetünkben az 1994–95. tanévben.



7. ábra. A szarkoplazmatikus retikulum Kkalcium-ATPáz enzim két, illetve háromdimenziós kristályai (Dux és Martonosi 1983, Dux és munkatársai 1985, 1987).

A kristályosított szarkoplazmatikus retikulum alcium ATPáz enzim nagyfelbontású szerkezetét végül a Tokyo University kutatója, Chikashi Toyoshima oldotta meg 2002-ben (Toyoshima és Nomura 2002).



8. ábra. Chikashi Toyoshima a szarkoplazmatikus retikulum kalcium-ATPáz nagyfelbontású szerkezetének megoldója, mellette Dux László, Tokio 2004.

A szarkoplazmatikus retikulum kalcium ATPáz enzim szerkezete és működése terén szerzett tapasztalatok hasznosítására e sorok egyik szerzője (DL) 1988 és 1990 között Humboldt-ösztöndíjasként együttműködést alakított ki az izomplaszticitás világszerte elismert vezető kutatójával, Dirk Pette professzorral. Konstanzi laboratóriumában a tartósan lassú frekvenciával ingerelt gyors vázizmok kalciumforgalmában bekövetkező változásokat vizsgáltuk. Ezek a munkák megalapozták később az izomszöveti génextpresszió kalciumfüggő szabályozására irányuló úttörő vizsgálatokat is.



9. ábra. Dirk Pette professzor és Dux László Humboldtösztöndíjas, Konstanz 1989.

Nagyfelbontású fehérjeszerkezet-vizsgálatokra a múlt század nyolcvanas, kilencvenes éveiben sem Szegeden, sem egész Magyarországon nem voltak adottak a lehetőségek. Emiatt a szegedi izomkutatások továbbéltetése érdekében azokat más, a gyakorlati orvostudományhoz közelebb vivő, a rendelkezésre álló technikákkal is sikeresen művelhető területekre kellett átvizetni. (Késői elégtételként e sorok egyik szerzője (DL) felsőoktatásért és tudománypolitikáért felelős helyettes államtitkárként személyesen avathatta fel 2011-ben az első komoly hazai fehérje-kristályosító és szerkezetvizsgáló egységet a Budapesti Műszaki Egyetemen.)

A kényszerű témaváltás megalapozására együttműködést alakítottunk ki a gyermekkori neuromuszkuláris betegségek kutatásának és kezelésének világszerte meghatározó egyéniségével, Victor Dubowitz professzorral. 1990 és 1992 között e sorok egyik szerzője (DL) koordinálhatta az X-kromoszómához kötött, izomdisztrófiás golden retriever kutya tenyészetben indított alap- és alkalmazott kutatásokat, sejt-, illetve génterápiás próbálkozásokat a londoni Hammersmith Hospital és a Cornell University, Ithaca együttműködésében. A kutyák izombetegsége mind geno-, mind fenotípus szempontjából az emberi Duchenne-izomdisztrófia megfelelő állatmodelljének bizonyult.



10. ábra. Victor Dubowitz professzor a World Muscle Society 2003. évi kongresszusának megnyitóján Szegeden (háttérben Dékány Imre, Dux László).

A legfontosabb kutatási eredmények a disztrófiás izmok regenerációs képességének megállapítása terén születtek. Az ekkor alkalmazott, az ausztráliai tigriskígyó (*Notechis scutatus*) mérgeivel kiváltott, standardizált, nekrozist követő regenerációs folyamat később Szegeden patkány-, illetve egérmodellel is beállításra és széleskörű alkalmazásra került.

1993-tól ismét az izomkutatások váltak az intézet elsősorú kutatási területévé. E sorok egyik szerzőjének (DL) tanszékvezetői kinevezését követően ekkor került az Intézetbe a Farmakológiai Intézet kiváló fiatal szívizom kutatója, Ferdinandi Péter. (Az ő és munkatársai eredményeiről e kötet másik fejezete ad bemutatást.)

A külföldről hazatérő, korábban *Drosophila*-kutató Zádor Ernő ekkor kapcsolódott be az intézetben folyó vázizomzat-kutatásokba. Ehhez jelentős segítséget nyújtottak a Leuveni Katolikus Egyetem Élettani Laboratóriumában Frank Wuytacknál tett tanulmányutak. E sorok egyik szerzőjének (DL) korábbi kapcsolata, és a SERCA-izoformák iránti közös érdeklődése révén Wuytack professzor 1995-ben Magyarországra látogatott, és részt vett a Gárdos György tiszteletére rendezett membrán transzport FEBS-kurzuson. Ekkor ismerkedett meg Zádor Ernővel, mely kapcsolatból további 11 éves sikeres magyar–flamand együttműködés alakult ki. Ezek kezdetben a SERCA-izoformák expressziójának változásait vizsgálták regenerációban, majd a regeneráció során a miogenikus reguláló faktorok szerepét tisztázták. Számos diákkörös és PhD-hallgató, köztük a sorok másik szerzőjének, Mandler Lucának tudományos karrierje is ezen látogatások során került megalapozásra.



11. ábra. Zádor Ernő és Frank Wuytack, Leuven 1998.

A kutyákon Londonban és Ithacában korábban kidolgozott vázizom-regenerációs modellt sikerült patkány soleusizmára adaptálni. Ez oly módon történt, hogy a notexin nevű toxint tartalmazó kígyóméreg beinjektálásával teljes mértékben elroncsolták az izomrostokat, majd hematoxin-eozin festéssel követték a regeneráció menetét. Úgy látszott, hogy a soleus négy hét alatt rege-

nerálódott, azaz az eredetivel azonos átmérőjű rostokat hozott létre. Az első kérdés, amit megválasztak, hogy mikor kezdődik a sejtosztódás a regenerálódó izomban. Ennek kiderítésére bróm-deoxiuridint (BrdU), egy mesterséges nukleotidot injektáltak a regenerálódó izomba, és naponta ellenőrizték a BrdU beépülését az osztódó sejtek magi DNS-ébe. Érdekes módon a legmagasabb BrdU-beépülés a regeneráció harmadik napján történt, de jelentős emelkedés volt a hetedik napon is, utána azonban már nem lehetett követni a jelet. Ezután került sor annak megállapítására, hogy mikor történik meg a regenerálódó rostok újrabeadegzése. Ehhez a motoros véglemezekben található acetilkolinesteráz enzim hisztokémiai festését alkalmazták. A motoros véglemezek kisebb előformái már a regeneráció ötödik napján nagy számban megjelentek, és a hetedik napon az emlősvázizomra jellemző, egy rost–egy motoros véglemez aránynak megfelelően alakultak. A következő kérdés az volt, hogy mikortól tekinthető izomnak a regenerálódó izom? Izomspecifikus dezmin immunofestéssel kimutatták, hogy a mioblasztok már a harmadik napon nagy számban megjelennek, és a miotubulusok a negyedik napon dominálják a regenerálódó soleus keresztmetszetét. Az eredmények azt mutatták, hogy a SERCA mRNS izoformák nagyjából megismétlik az izomdifferenciáció során várható kifejeződési mintázatot (Zádor és mtsai. 1996). Ez összhangban volt az izomregeneráció morfológiai és differenciációs változásaival. A kísérlet igazolta a SERCA-transzkriptek szövet- és fejlődésspecifikus splicingját is. Először a neonatális izomra jellemző SERCA1b mRNS fejeződött ki, utána az ugyanazon gén gyors felnőtt izomra jellemző splicing variánsa, a SERCA1a mRNS, majd a lassú izomra specifikus SERCA2a mRNS következett, lévén a regenerálódott soleus túlnyomórészt lassú-oxidatív izom. Immunhisztokémiai és immunoblot módszerrel kimutatták, hogy a regenerálódó izom rostjai eleinte egyaránt kifejeznek gyors SERCA1a, illetve lassú SERCA2a pumpát, és ezek később különülnek el a gyors és lassú izomrostokban. A lassú, illetve a gyors SERCA-izoformák kifejeződése párhuzamosan történt a megfelelő miozin izoformák kifejeződésével az izomrostokban, így felvetődött, hogy közösen szabályozódnak-e. Kiderítették, hogy a SERCA2a a denervált regenerálódó izomban is kifejeződik (Zádor és Wuytack 2003). Sőt, a lassú beidegződést közvetítő, és ezáltal a lassú miozin kifejeződését szabályozó Ras gátlásakor is jelen van. Mindez bizonyította, hogy a lassú összehúzódásban és elernyedésben fontos miozin nehéz lánc 1 és SERCA2a a regeneráció során külön-külön szabályozódnak.

A miogenikus differenciálódást reguláló transzkripciósi faktorok felfedezése és karakterizálása az 1990-es évek elején kezdődött, melyek jelentős szerepet játszhattak az izomregenerációban is. A csoport a regenerálódó lassú

típusú soleus mellett a gyors extensor digitorum longus (EDL) izom vizsgálatát is elvégezte. A miogenikus reguláló faktorok (MRF-ek) transzkript szinten lényegében a vázizom miogeneze során leírt sorrendben fejeződtek ki, és nem volt számottevő a kétféle izomtípusra utaló különbség a soleus- és EDL-regeneráció között (Mendler és mtsai. 1998). Mivel ezen faktorok funkcionális jelentőségét korábban a génkiütött egerek magzati miogenezisében igazolták, érdekes volt, hogy vajon nélkülözhetőek-e a regenerációban avagy sem. A csoport tevékenysége során először alkalmazott manipulációt a MyoD nevű korai miogenikus faktor antiszenz oligonukleotidjának beinjektálásával. A tiolált oligókat Bottka Sándor, az MTA SZBK Növénybiológiai Intézetének főmunkatársa készítette. A MyoD átmeneti antiszenz gátlása csökkentette a transzkripció faktor kifejeződését, és késleltette az izomregeneráció korai lépéseit, mint pl. a dezmin kifejeződését, illetve a miotubulusok és a kezdeti beidegzés kialakulását. Ez volt az első in vivo kísérlet, amelyben egy miogenikus faktor jelentőségét vad típusú genetikai háttérben is igazolták (Zádor és mtsai. 2002).

A miosztatin nevű, izomnövekedést gátló faktor izomspecifikus kifejeződést és drámai változásokat mutatott a regeneráció során. A sejt kultúrabeli kifejeződése azt mutatta, hogy nem társítható a miotubulus kialakuláshoz, és nem előfeltétele a beidegzés. Egy másik szekretált faktor, a TNF- α nevű pre-inflamációs citokin a receptoraival együtt elsősorban az izomnekrózishoz társult, azonban, bár csökkent a szintje, végigkísérte a regenerációt, és elsősorban nem izomsejtek, hanem fehérvérsejtek fejezték ki (Mendler és mtsai. 2000, Zádor és mtsai. 2001). A csoport további kutatásai során többek között vizsgálta a calcineurin szabályozó szerepét, illetve a neonatális SERCA1b modulálásának következményeit is a regeneráció során (Zádor és mtsai. 2007, 2008, 2011). A regenerálódó izom transzfektálása idegen géneket kifejező plazmidokkal szabadalom alapja lett.

Mendler Luca az izomadaptáció területén folytatta munkáját, melyek a miosztatin vázizomban betöltött szerepének további vizsgálatára, illetve az idegsérüléseket követő izomregeneráció hatékonyságának vizsgálatára irányultak. Megállapították, hogy az androgének erőteljesen, negatívan regulálják a miosztatin expresszióját, és ezzel az androgének izomra kifejtett hatásának egy új útvonalát írták le (Mendler és mtsai. 2007). Az izomregeneráció idegsérülést követő reinnerváció hatására bekövetkező esetleges változásai a klinikumban is érdeklődésre tarthatnak számot, hiszen nem teljesen tisztázott a háttere annak, hogy traumás idegsérüléseket követően a reinnerválódott izmok funkciója miért marad többnyire károsodott. Pintér Sándorral, a Traumatológia Klinika kutatójával több éves együttműködés keretében vizsgálták

a patkány soleusizom regenerációs hatékonyságát hátsó végtagi denervációt, majd reinnervációt követően, és megállapították, hogy az izmok regenerációs kapacitása csökkent (Mendler és mtsai. 2008).

2003-ban kezdődött egy hosszú távú kutatási együttműködés Kiss Ibolya és Deák Ferenc munkacsoportjával, az extracelluláris mátrix elismert kutatóival, az SZBK Biokémiai Intézetéből, az általuk leírt adaptor protein, a matrilin-2 szerepét illetően. Mivel a matrilin-2 a vázizomban is expresszálódott, felmerült a kérdés, hogy vajon az izomregenerációban/izomdifferenciációban is szerepet játszik-e. Ennek vizsgálata során számos új mechanizmus tisztázódott, melyek révén a matrilin-2 az izom differenciációját elősegíti (Deák és mtsai. 2014).

Ezen munkák során az intézethez csatlakozó Keller-Pintér Anikó munkáinak célja a transzmembrán proteoglikán szindekánok, elsősorban a szindekán-4 szerepének vizsgálata volt pl. a citokinézis során. A szindekán-4 ismert markere az izomban alvó állapotban lévő, de izomkárosodáskor aktiválódni képes, és a regenerációban döntő szerepet játszó szatellita sejteknek, így a szindekán-4-gyel kapcsolatos témakör bevonása az izomdifferenciós kutatásokba célszerű irányvonalnak látszik.

2007-ben Mendler Luca felvette a kapcsolatot Thomas Braun professzorral, a bad nauheim-i Max Planck Intézet vezetőjével, aki korábban meghatározó szerepet játszott a az izomspecifikus transzkripciós faktorok (MRF: miogenikus reguláló faktorok) felfedezésében. Mivel munkacsoportja szívspecifikus miosztatin-mutáns egérvonalakat hozott létre, amelyek részletes analízisre vártak, érdekes feladatnak és komoly kihívásnak tűnt a miosztatin szerepét nemcsak az izomban, hanem a szívben is tovább kutatni. Így 2008 elejétől Mendler Luca Max Planckösztöndíjjal 20 hónapot töltött Thomas Braun kutatócsoportjában, ahol leírta a felnőtt egerekben létrehozott szívspecifikus miosztatin-, IGF-I-, és miosztatin/IGF-I dupla mutánsok szívének fenotípusát. A miosztatin-, illetve a miosztatin/IGF-I dupla mutánsok súlyos kardiomiopátiát mutattak a mutáció indukcióját követő 10 napon belül, amely hosszabb távon részlegesen kompenzálódott. Nyilvánvalóvá vált, hogy a miosztatin a szívben meghatározó fiziológias szerepet játszik, szabályozza a szív oxidatív anyagcseréjét a kedvezőtlen glikolitikus reakcióutak rovására, és gátolja a szívhipertrófiát (Biesemann és mtsai. 2014). Ezek a megállapítások a legelső a szakirodalomban, amelyek nem patológias szerepet társítanak a miosztatinhoz a szív vonatkozásában, és alapvetően változtatják meg a jelenleg elfogadott szemléletet.

Mendler Luca hazatérését követően a kutatások leginkább a miosztatin izomra kifejtett hatásmechanizmusának felderítésére irányultak. 2010-ben

Müller Géza révén a Biokémiai Intézetbe került a természetes miosztatin mutációt hordozó, és hosszú szelekcióval és beltenyésztéssel létrehozott ún. *Compact*-egérvonal. A *Compact*-egerek a miosztatin génkiütött egerekhez hasonlóan hipermuszkuláris fenotípust mutatnak, de a háttérben álló, a miosztatin hatáselmaradását okozó mechanizmusok még kevésbé ismertek. Ezek analizését a 2011-ben csatlakozó két PhD-hallgató, Kocsis Tamás és Baán Júlia, valamint számos TDK-hallgató segítségével kezdte meg a csoport. Kiderült, hogy a *Compact*-egerek megnövekedett izmainak rostösszetétele és anyagcseréje is glikolitikus irányba tolódott (Baán és mtsai. 2013, Kocsis és mtsai. 2014), melynek mechanizmusa jelenlegi vizsgálatok célpontja. Mivel a *Compact*-egérvonal a Debreceni Egyetem Orvostudományi Karának Élettani Intézetében is helyet kapott, jelenleg is aktív kooperáció kezdődött Csernoch László professzor munkacsoportjával, akik elsősorban a mutáns izmok fiziológiás funkcióit, illetve a kalcium-anyagcsere jellemzőit, esetleges változásait térképezik fel, mely további információkkal szolgálhat a miosztatin hatásmechanizmusával kapcsolatban.

A miosztatin és IGF-I útvonalak egymásra hatásának és összjátékának vizsgálata tovább zajlik az intézetben Thomas Braun munkacsoportjával való kooperációban. A miosztatin hatásmechanizmusának, valamint a vele együtt-, illetve ellentétesen ható partnereinek felderítése klinikai szempontból is kiemelt jelentőségű, hiszen célpontul szolgálhatnak nemcsak számos izomvesztéssel járó betegségben, illetve az öregedés kapcsán, hanem a szívben betöltött fiziológiás funkciója alapján szívbetegségek terápiájában is.

Szükségszerűen nem hiánytalan összefoglalónk igyekezett képet adni a vázizom biokémiai kutatások részben vagy egészben Szegeden az elmúlt hetvenöt évben íródott fejezeteiről. Külön szeretnénk köszönetet mondani Zádor Ernőnek a regenerációval kapcsolatos kutatások összefoglalásában és megírásában nyújtott segítségével. Reméljük, az olvasó megérezhette belőle a Szent- Györgyi-iskola, az innen kinőtt, tréfás nevén „magyar izomaffia” máig ható szellemi, emberi közösségépítő és megtartó kisugárzását. Kívánjuk, hogy tanítványaink, utódaink további fejezetekkel járuljanak hozzá ezen terület kutatásaihoz Szegeden.

Irodalom:

- ENGELHARDT W.A., LJUBIMOVA M.N.: Myosine and adenosin-triphosphatase. *Nature* 144: 669. 1939.
- BANGA I., SZENT-GYÖRGYI A.: Preparation and properties of myosin A and B. *Studies from the Inst. Med. Chem. Univ. Szeged* 1: 5–15. 1941.
- STRAUB F. B.: Actin. *Studies from the Inst. Med. Chem. Univ. Szeged* 2: 3–15. 1942.
- MOMMAERTS W.H.F.M.: Quantitative studies on some effects of adenosyltriphosphate on myosin B. *Studies form the Inst. Med. Chem. Univ. Szeged* 1: 37–42. 1941.
- GUBA F., STRAUB F.B.: Extraction of myosin. *Studies form the Inst. Med. Chem. Univ. Szeged* 3: 46–48. 1943.
- SZENT-GYÖRGYI A.: Studies on muscle from the Institute of Medical Chemistry, University of Szeged 1944. *Acta Physiol. Scand.* 9. Suppl. XXV. 1945.
- HUXLEY H.E., HANSON J.: Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature* 173: 973–76. 1954.
- HUXLEY A.F.: Muscle structure and theories of contraction. *Prog. Biophys. Biochem. Chem.*,7: 255–318. 1957.
- GUBA F., HARSÁNYI V., VAJDA E.: Ultrastructure of myofibrils after selective protein extraction. *Acta Biochem. et Biophys. Acad. Sci. Hung.* 3: 433–440. 1968.
- MARUYAMA K., NONOMURA Y., NATORI R.: New elastic protein from muscle. *Nature* 262: 58–60. 1976.
- DOMONKOS J.: The metabolism of the tonic and tetanic muscles I. Glycolytic metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.* 95: 138–143. 1961.
- EBASHI S.: The role of „relaxing factor” in contraction-relaxation cycle of muscle. *Progr. Theor. Phys.* 17: 35–40. 1961.
- POTTER J.D., GERGELY J.: The calcium and magnesium binding sites on troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. *J. Biol. Chem.* 250: 4628–4633. 1975.
- DUX L., MARTONOSI A.: Two-dimensional arrays of proteins in sarcoplasmic reticulum and purified Ca-ATPase vesicles treated with vanadate. *J. Biol. Chem.* 258: 2599–2603. 1983.
- DUX L., TAYLOR K.A., TING-BEALL H.P., MARTONOSI A.: Crystallization of the Ca-ATPase of sarcoplasmic reticulum by calcium and lanthanide ions. *J. Biol. Chem.* 260: 11730–11743. 1985.

- DUX L., PIKULA S., MÜLLNER N., MARTONOSI A.: Crystallization of Ca-ATPase in detergent solubilized sarcoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 262: 6439–6442. 1987.
- BRANDL CH. J., GREEN N.M., KORCZAK B., Mac Lennan D.H.: Two Ca-ATPase genes: homologies and mechanistic implications of deduced amino acid sequences. *Cell* 44: 597–607. 1986.
- TOYOSHIMA C., NOMURA H.: Structural changes in the calcium pump accompanying the dissociation of calcium. *Nature* 418: 605–611. 2002.
- ZÁDOR E., MENDLER L., VERHEYEN M., DUX L., WUYTACK F.: Changes in mRNA levels of the sarcoplasmic/endoplasmic-reticulum Ca-ATPase isoforms in the rat soleus muscle regenerating from notexin induced necrosis. *Biochem. J.* 320: 107–113. 1996.
- MENDLER L., ZÁDOR E., DUX L., WUYTACK F.: mRNA levels of myogenic regulatory factors in rat slow and fast muscles regenerating from notexin-induced necrosis. *Neuromusc. Disorders* 8: 533–541. 1998.
- MENDLER L., ZÁDOR E., VERHEYEN M., DUX L., WUYTACK F.: Myostatin levels in regenerating rat muscles and in myogenic cell cultures. *J. Muscle Res. and Cell Motility* 21: 551–563. 2000.
- MENDLER L. BAKA ZS., KOVÁCS-SIMON A., DUX L.: Androgens negatively regulate myostatin expression in an androgen-dependent skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 361: 237–242. 2007.
- MENDLER L., PINTÉR S., KIRICSI M., BAKA ZS. DUX L.: Regeneration of reinnervated rat soleus muscle is accompanied by fiber transition toward a faster phenotype. *J. Histochem. Cytochem.* 56: 111–123. 2008.
- DEÁK F., MÁTÉS L., KORPOS É., ZVARA Á., SZÉNÁSI T., KIRICSI M., MENDLER L., KELLER-PINTÉR A., ÓZSVÁRI B., JUHÁSZ H., SOROKIN L., DUX L., MERMOD N., PUSKÁS L.G., KISS I.: Extracellular matrilin-2 deposition control the myogenic program timing during muscle regeneration. *J. Cell Sci.* 127: 3240–3256. 2014.
- BIESEMANN N., MENDLER L., WIETELMANN A., HERMANN S., SCHAEFERS M., KRÜGER M., BOETTGER T., BORCHARDT T., BRAUN T.: Myostatin regulates energy homeostasis in the heart and prevents heart failure. *Circ. Res.* 115: 296–310. 2014.