

Virág László

## Szabad gyökökről<sup>1</sup>

Felmérve a vállalkozás lehetetlen voltát, hogy munkámról, az „Oxidatív stressz által kiváltott poli-ADP-ribozilációs fehérjemódosításról” mindenki számára érthetően írjak, úgy döntöttem, hogy a rövid, közérthető, személyesebb stílusú részeket dőlt szedéssel elkülönítem a némi sejtbiológiai jártasságot igénylő, szűkebb szakmai közönségnek szánt, „száraz” részletektől, ezzel is megpróbálva segíteni a szövegen belüli navigációt, a technikai jellegű információ könnyedebb átugrását.

*Harmadéves orvostanhallgató koromban, tudományos diákkörösként kerültem az akkori DOTE (ifjabbak kedvéért: Debreceni Orvostudományi Egyetem) Kórélettani Intézetébe, ahol Imre Sándor tanár úr csoportjában fiatal és idősödő egerek májszövetében próbáltam meghatározni a szabad gyökök által okozott lipidkárosítás mértékét és az egyik legfontosabb antioxidáns enzim, a szuperoxid diszmutáz (SOD) aktivitását. Persze született ezekből a munkákból TDK dolgozat és előadás is, de legfontosabb hozadéka ennek az időszaknak mégiscsak annak a semmihez sem hasonlítható izgalomnak a megtapasztalása volt, amit akkor érez a kutató, amikor összeállít egy kísérletet, és várja annak eredményét. Kicsit más jellegű szellemi izgalmat jelent az eredmények birtokában azok kiértékelése, összevetése a várakozásainkkal, a lehetséges magyarázatok átgondolása és a nyomban megfogalmazódó új kérdések, irányok áttekintése. Ez a „flow élményekkel” tarkított, hullámszó, izgalmi állapot ejtett rabul, és tart a kutatói pályán a mai napig. És, hogy mi lett a szabad gyökökkel? Nos, talán meglepő módon azok végigkísérték eddigi pályámat, és fontos szereplői a mostanság vizsgált kísérleti rendszereinknek is.*

### Szabad gyökök, antioxidánsok, oxidatív stressz

A szerves szabad gyökök létezését több mint egy évszázaddal ezelőtt Moses Gomberg írta le. Hosszú ideig úgy tartották, hogy ezek az igen reaktív, és emiatt rövid életű molekulák nincsenek jelen az élő szervezetekben, illetve ha egy-egy biokémiai folyamat során képződnek is, nem járulnak hozzá a sejtek, szövetek működéséhez, illetve károsításához. Az 1950-es években azonban többféle

---

<sup>1</sup> Elhangzott a DAB 2016. évi díjkiosztó közgyűlésén.

szövetben kimutatták szabad gyökök jelenlétét; legnagyobb mennyiségben az élénk anyagcseréjű szövetekben (zöld levelek, máj, vese). Ettől kezdve a tudományos közéletben fokozatosan egyre nagyobb figyelmet kaptak, s leginkább a bűnbak szerepében tűntek fel a színen, mivel különböző kóros folyamatokkal, betegségekkel és az öregedéssel hozhatók összefüggésbe. Ezt a nézetet erősítette az első antioxidáns enzim, a *szuperoxid diszmutáz* (SOD) leírása is, hiszen arra utalt, hogy a szervezet védekezik a szabad gyökök ellen; ergo: azok „károsak”. Az ismeretek bővülésével árnyaltabb lett a kép, az addig csupán károsító hatásairól ismert vegyületcsoportról kiderült, hogy alapvető élettani folyamatokban fontos szerepet játszatnak. Az 1970-es években írták le, hogy nélkülözhetetlenek az immunrendszer számára a kórokozók elleni védelemben, majd a 90-es években kimutatták, hogy az endothelsejtek által termelt szabad gyök, a nitrogén-monoxid értágító hatása révén fontos a keringés szabályozásában. A kutatók során egyre bővülnek az ismereteink a szabad gyökökről, és egyre többet tudunk a termelődésükről, annak szabályozásáról, és arról, hogy milyen folyamatokra vannak hatással.

Annak ellenére, hogy a köznyelvben is egy igen elterjedt és általánosan használt kifejezésről van szó, kevesen tudják, hogy pontosan milyen molekulák is ezek. Szabad gyököknek nevezzük azokat az „atomcsoportokat”, melyek egy vagy több párosítatlan elektront tartalmaznak. Lehetnek semlegesek vagy töltéssel rendelkezők. Sokan szinonimaként használják a „szabad gyök” és a „reaktív oxigén származék” kifejezéseket. Az esetek jó részében ez helytálló, van átfedés a két csoport között, de mégsem tehetünk egyenlőségjelet közéjük. A reaktív oxigén származékok (angol nyelvű irodalomban: ROS, *reactive oxygen species*) olyan oxigéntartalmú molekulák (részben szabad gyökök, részben párosítatlan elektronnal nem rendelkező anyagok) melyek nagy reakciókészséggel jellemezhetők, s ezért rövid életidejűek. Ilyen a szuperoxid aniongyök, szingulett oxigén, hidrogén-peroxid, ózon, hidroxil gyök és a különböző szerves peroxidok (lipidek, fehérjék és nukleinsavak peroxidszármazékai). Közülük egyesek tartalmaznak párosítatlan elektront (pl. szuperoxid, hidroxil gyök), mások (pl. a hidrogén-peroxid) nem. A szabad gyökök meghatározása sejtekben vagy *in vivo* vizsgálatokban nagy körültekintést igényel, mivel a különböző reaktív vegyületeket nehéz megkülönböztetni egymástól specifikus módszerekkel, és igen nehéz a pontos koncentrációjukat is mérni. Tovább bonyolítja a helyzetet számos egyéb kisméretű reaktív molekula jelenléte is, mint például a reaktív nitrogén származékok (nitrogén-monoxid és nitrogén-dioxid). Ráadásul a különböző típusú reaktív származékok reagálhatnak egymással és hatással lehetnek egymás képződésére. Említhetjük példaként a szuperoxid anion és a nitrogén-monoxid reakciója során képződő, igen reaktív peroxinitrit aniont.

Szabad gyökök származhatnak endogén, illetve exogén forrásokból. Legfőbb endogén forrás a sejtek energianyerésének egyik fő helyszíne, a

mitokondriális elektrontranszportlánc, de termelődnek az endoplazmatikus retikulumban, valamint a NADPH oxidáz enzimek révén is. A sejtekben tehát folyamatosan keletkeznek szabad gyökök, ezek átalakulnak, majd semlegesítődnek. A szabad gyökök exogén forrásai közül kiemelendők az ionizáló sugárzások, ultraibolya sugárzás, a dohányzás, különböző peszticidek és herbicidek, melyek vagy tartalmazznak szabad gyököket, vagy fokozhatják a sejten belüli termelődésüket.

A szabad gyökök és egyéb reaktív származékok szervezetre gyakorolt hatása éppen az instabilitásukban, reakcióképességükben rejlik. A termelődésük helyén reakcióba lépnek a sejt molekuláival, így módosíthatják, károsítják a DNS-t, fehérjéket és lipideket. Károsító hatásuk kiküszöbölésére a szervezet egy sokszintű, bonyolult, hatékony antioxidáns rendszerrel fegyverkezett fel. Egyes antioxidánsok (pl. a szuperoxid diszmutáz, kataláz, thioredoxin és a glutation peroxidáz) enzimatis reakciókban bontják el, vagy alakítják át a szabad gyököket és egyéb reaktív intermediereket. Ezek mellett fontos a kismolekulájú antioxidáns vegyületek szerepe is. Ez utóbbiak élnek a köztudatban antioxidánsként, ilyen például az aszkorbinsav (C-vitamin),  $\alpha$ -tokoferol (E-vitamin), glutation (GSH), karotinoidok, flavonoidok. Míg a glutationt majdnem minden élő szervezet termeli, a kismolekulájú antioxidánsok nagy részéhez a táplálékkal jutunk hozzá. A különböző antioxidánsok aktivitása és intracelluláris szintje finoman szabályozott, és jelenlétük megfelelő hatékonyságú védelmet nyújt a szabad gyökök károsító hatásaival szemben.

Az antioxidáns rendszer feladata az, hogy fenntartsa egy finom egyensúlyt a szabad gyökök termelődése és eliminációja között (redox egyensúly), és hogy egy olyan szabad gyök szintet biztosítson, amely nem károsítja a sejteket. Bizonyos körülmények között ez a finom egyensúly felborulhat, s ilyenkor *oxidatív stressz*ről beszélünk. Oxidatív stressz kialakulásához vezethet a szabad gyökök fokozott termelődése, a kismolekulájú antioxidáns vegyületek mennyiségének csökkenése, az antioxidáns enzimek inaktivációja, illetve e hatások kombinációja (1. ábra).



1. ábra: A szabad gyökök/reaktív oxigén és nitrogén tartalmú intermedierek termelődése és a semlegesítésükre hivatott antioxidáns rendszer közti egyensúly megbomlása oxidatív stresszállapotot jelent.

A tartósan fennálló oxidatív stressz a szabad gyökök mennyiségének megnövekedése révén szervezetünk számos, vagy akár az összes folyamatát érintheti. Az oxidatív stressz alapvető szerepét nagyon sok betegség hátterében, kialakulásában leírták. A teljesség igénye nélkül olyan betegségek szerepelnek a listán, mint a szívinfarktus, a gutaütés (stroke), gyulladásos betegségek, szürkehályog és az érlemezés. A szabad gyökök káros hatásait kivédő antioxidánsokra így sokáig afféle Szent Grálként tekintettek, mely szinte minden betegségtől megóvjá a szervezetet.

A „SZABAD GYÖK=ROSSZ” és az „ANTIOXIDÁNS=ÖRÖK ÉLET” paradigma helytelenségét szeretném példákkal is megvilágítani. Epidemiológiai vizsgálatokban például kimutatták, hogy a sárgarépa és a sütőtök szép piros pigmentje, az antioxidánsként is ismert béta-karotin, csakúgy, mint sok más antioxidáns nem rendelkezik rákmegelőző hatással. Ettől a hírtől talán kevesen riadtak fel délutáni szunyókálásukból, az a felismerés viszont már nagy visszhangot váltott ki, hogy dohányosokban a béta-karotin fokozta a tüdőrák kialakulását. A jelenség mechanizmusa a mai napig nem teljesen tisztázott, de utóvizsgálatokból az is kiderült, hogy a táplálkozással bevitt béta-karotin mennyiségek esetén nem kell számolni a rákkockázat fokozódásával még dohányosokban sem. Mindebből megszívlelendő lehet, hogy egy természetben előforduló, és például a táplálékkal bevitt anyag hatása nem feltétlenül azonos a kapszulázott anyagéval, mert más koncentráció-tartomány érhető el vele, és a táplálkozás során több más,

potenciálisan biológiai hatással rendelkező anyag kombinációjában kerülnek a bioaktív molekulák a szervezetünkbe.

Egy másik példa. A rendszeres testmozgás egészségre gyakorolt kedvező hatásai jól dokumentáltak. Hatására javul a sejtek cukorfelvétele, felgyorsul a sejtek anyagcseréje, csökken az inzulinrezisztencia, nő az izomtömeg és (Norbi-val szólva) ég a zsír. Ezek – csakúgy mint a testmozgás élettartamot meghosszabbító hatása – régóta ismert tudományos tények, de az a felismerés viszonylag új, hogy a sokat kárhozott szabad gyökök/reaktív intermedierek nélkülözhetetlenek e kedvező hatások kifejlődésében. Az egyik legmeggyőzőbb tanulmány az Egyesült Államok Tudományos Akadémiájának lapjában a PNAS-ben jelent meg (Ristow és mtsai. 106:8665-8670, 2009). A közlemény német és amerikai szerzői mind edzett, mind edzetlen felnőtt önkéntes férfiakat vizsgálva azt tapasztalták, hogy C-vitamin és E-vitamin kombinációja megakadályozta, hogy a rendszeres testmozgás kedvező anyagcserehatásai kialakuljanak. Nagyon hasonló következtetésre jutott egy norvég kutatócsoport is (Paulsen G és mtsai, J. Physiol. 592:1887-1901, 2014), így egyre inkább bizonyítottnak tűnik, hogy az edzés során fokozottan termelődő szabad gyököknek fontos szerepük van az edzettség kialakulásában, a szervezet fokozott fizikai terheléshez történő adaptációjában.

A szabad gyökök azonban nem csupán egy tökéletlenül működő rendszer káros melléktermékei. Termelődésük, koncentrációjuk és eliminációjuk szigorúan szabályozott a sejten belül. Számos folyamatban játszanak szükséges, sőt meghatározó szerepet, így például jól ismert a növekedési faktorok jelátviteli útvonalához, autofágiához, immunológiai folyamatokhoz, az őssejtek proliferációjához (osztódásához) és differenciációjához adott hozzájárulásuk. Míg az 1990-es években az antioxidánsok a fénykorukat élték, mára egyre inkább az a kép rajzolódik ki, hogy nem mindenható vegyületekről, nem az örök élet hordozóiról van szó, sőt sok esetben a nagy dózisban való alkalmazásuk kedvezőtlen hatásokkal járhat (ld. fentebb). Ez persze nem kérdőjelezi meg sem a szabad gyökök szerepét a fent felsorolt betegségekben, sem az antioxidánsokban gazdag táplálkozás fontosságát, csupán jelzi, hogy a leegyszerűsítések ezen a területen is hamis következtetésekhez vezethetnek.

### **Szabad gyökök, DNS károsodás, DNS hibajavítás**

*A 90-es években (1997-98-ban) a jó szerencse az Ohio és Kentucky államok határán elhelyezkedő Cincinnati-ben sodort, ahol az egyik legsikeresebb (51.000 idézet, 115-ös H-index) magyar kutatóorvos, Szabó Csaba laboratóriumában (a Children's Hospital Medical Center-ben) új irányt vett a szabad gyökökkel folytatott „liezonom”. Bár az eredendően rám bízott kutatási feladat (fehérvérsejtek tapadásának vizsgálata) döcögős kezdetet követően rövidesen elhalt, egy „sza-*

*badidős projektem” (sejthalálformák szabályozása) fölöttébb érdekes, váratlan és meglepő eredményeket hozott. Hogy ennek a hátterét megvilágítsam, nem kerülhetem meg a sokak számára valószínűleg riasztó hangzású PARiláció és PARP enzimek bemutatását. Ígérem, nem fog fájni.*

### **PARiláció, PARP enzimek, DNS hibajavítás**

Az örökítőanyagot kódoló DNS stabilitásának és integritásának megőrzése alapvető fontosságú a szervezet egészsége szempontjából. A DNS-t folyamatosan érik egyrészt a sejten belülről érkező hatások (a sejtlegzés termékeiként képződő szabad gyökök) és sejten kívülről támadó ingerek (ionizáló sugárzás, UV sugárzás, kémiai ágensek), melyek módosíthatják a kémiai állapotát, így mutációkat, kromoszóma rendellenességeket, sejthalált vagy betegségeket okozhatnak. A DNS hibáinak gyors detektálása és kijavítása elengedhetetlen. A poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) enzimek a DNS törés felismerésében játszanak szerepet és segítik a hibajavítást. A PARP enzimek 17 tagú családjából mi a családalapító PARP-1 enzimmel foglalkozunk, ami egy központi anyagszertermetet (NAD<sup>+</sup>) felhasználva megjelöli a DNS törések helyét a környékbeli fehérjék módosításával. Sok fehérje szolgálhat akceptorként a PARiláció során: eddig több mint 200 olyan sejtmagi fehérjét találtak, melyhez *in vitro* körülmények között kovalensen kapcsolódhat a PAR. Ilyen target fehérjék lehetnek a hisztonok, transzkripciós faktorok, a DNS replikációban és a jelátviteli folyamatokban részt vevő fehérjék, többek között az NFκB, a p53, a topoizomeráz I és a topoizomeráz II, DNS ligázok, DNS polimerázok és DNS függő protein kinázok. Az ADP-ribóz egységek mérete és negatív töltése miatt a PARiláció jelentős mértékben befolyásolja a célfehérjék fiziko-kémiai tulajdonságait, ezáltal azok stabilitását, aktivitását és kölcsönhatásait. A PAR polimerek egyrészt hozzájárulnak a kromatin szerkezet fellazulásához, másrészt nagy affinitású kötőhelyek biztosításával egyfajta kihorgonyzó felületet nyújtanak a hibajavításban szereplő enzimek számára, így tulajdonképpen egy multiprotein hálózat alapját képezik.

A poli-ADP-riboziláció reverzibilis, dinamikus folyamat, a polimerek lebomlása a szintézis kezdete után szinte azonnal elkezdődik, ami arra utal, hogy a poli(ADP-ribóz) körforgalmában részt vevő enzimek szigorú szabályozás alatt állnak. A polimerek lebontásában a poli(ADP-ribóz) glikohidroláz (PARG) játszik elsődleges szerepet. A PAR lebontása révén a komplex szétesik, így elindulhatnak a hibajavítási folyamat következő lépései. Mind a PAR képződése, mind pedig a lebontása, illetve ezek megfelelő dinamikája, vagyis a PARP és a PARG összehangolt működése szükséges a hatékony DNS hibajavításhoz. A PARP-1-nek szerepe van az egyszálú DNS-törés javításában, a BER (bázis kihasításos repair) javítómechanizmusban, a homológ rekombinációban, a nem-

homológ DNS végek összekapcsolásában (NHEJ, *non-homologous end joining*) és a nukleotid kivágásos hibajavításban (NER, *nucleotide excision repair*) is.

### Sejthalál útvonalak szabályozása

Számos vizsgálat bizonyította, hogy a PARP-1-nek szerepe van a DNS hibajavításban, így DNS- károsodást követően segíti a sejtek túlélését. Súlyos DNS sérülés esetén azonban a PARiláció ellenkező hatást válthat ki: a sejtek pusztulását épp a túlzott PARP aktivitás okozhatja. Ennek megértéséhez szeretném emlékeztetni az olvasót, hogy a PARP enzim munkájához egy fontos energiahordozót, a  $\text{NAD}^+$  molekulát használja fel, és ennek szintje – intenzív PARiláció esetén – kritikus szint alá csökkenhet a sejtben. Ez a  $\text{NAD}^+$  függő energiatermelő útvonalak (glikolízis és mitokondriális légzési lánc) működését lerontva a sejtek energiakészleteinek kimerülése miatt sejthalált eredményez. (Berger-féle „öngyilkossági modell”). A sejtek  $\text{NAD}^+$  szintjének kritikus szint alá csökkenése, és ezáltal a sejtanyagcsere összeomlása (ATP csökkenés) csupán egyik eleme a fokozott PARP aktivitás által elindított sejthalálnak. A másik fontos elem, maga a PAR polimer, mely a sejtmagból kijutva a mitokondriumokhoz vándorol és onnan egy sejthalált közvetítő fehérjét (AIF, apoptózist indukáló faktor) szabadít ki, mely a sejtmagba vándorolva a DNS fragmentálódását okozza. Ezt a PAR-függő sejthalál útvonalat PARthanatos néven immár külön sejthalál entitásként kanonizálta a sejthalál kutatók nemzetközi szervezete. (A görög mitológiában Thanatos a halál démona.)

### Génkifejeződés

Korábban a PARiláció „központi dogmája” az volt, hogy a PARP-1 DNS károsodás hatására aktiválódik. A PARP-1 szerepét hosszú ideig leginkább a DNS hibajavításban és a sejthalálban vizsgálták. A sejtmagban a hisztonokon kívül a PARP-1 a legnagyobb mennyiségben előforduló fehérje, mely a sejt nyugalmi állapotában nagyrészt a kromoszómák mentén és sejtmagvacskában, kromatinhoz kötődve található. Több kísérletben kimutatták, hogy a PARP-1 szabályozza a különböző stimulusokra adott génextpressziós mintázatot, valamint a génkifejeződéssel kapcsolatos kromatinszerkezeti átrendeződést. Kimutatták azt is, hogy a PARP-1 szinte minden olyan gén promoterénél (az átíródást irányító génszakasznál) jelen van, ahol aktív transzkripció (génátíródás) zajlik. A PAR polimerek negatív töltéseik révén megváltoztatják a génállományt egy nyitottabb, lazább, hozzáférhetőbb szerkezet elérését elősegítve.

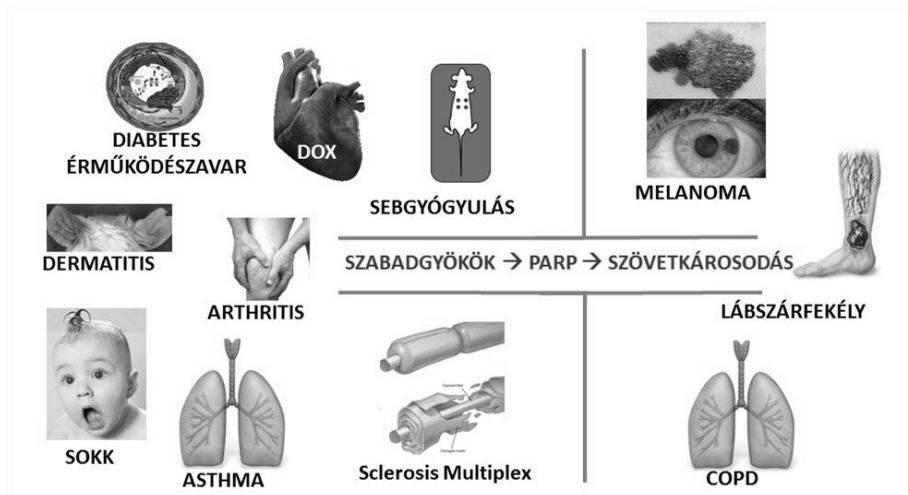
Mivel a különböző sejt differenciációs folyamatok elsősorban génkifejeződés szintjén szabályozódik, ezért a PARiláció génextpressziós szabályozásban betöltött szerepe alapján felmerült, hogy a differenciációs útvonalak is a

PARiláció kontrollja alatt állhatnak. Több munkacsoport kimutatta a PAPR-1 szerepét differenciálódási folyamatokban, így többek között a B-sejtek és T-sejtek differenciációjában, makrofág irányú differenciációban és zsírsejtek differenciációjában. Ennek kapcsán kezdtünk mi is vizsgálni a csontdifferenciáció és a PARiláció közötti kapcsolatot keresve. Ehhez egy felnőtt típusú őssejtet, az ún. mesenchimális őssejteket választottuk modellként. Ezek a sejtek főleg abban különböznek a nagy publicitást kapott embrionális őssejtektől, hogy – velük szemben – már nem képesek létrehozni a szervezetünk bármelyik sejtípusát, csupán néhányat ezek közül. Jelesül főleg porc-, csont- és zsírsejteké tudnak differenciálódni. Sikerült is ilyen sejteket izolálnunk méhlepényből, és elsőként a csontsejt irányú differenciációt kezdtük rajtuk tanulmányozni. Ennek során azt tapasztaltuk, hogy a csontirányú differenciáció során ezek az őssejtek szabad gyököket termelnek, és – meglepő módon – ezek a gyökök segítik a csontirányú differenciáció folyamatát. Ezzel egy újabb élettani (és nem "pusztító") szerepet sikerült rendelni a sokak által kárhozottatott szabad gyökökhöz.

A csontjainkat sokan egyszerű, sok érdekességet nem rejtegető, statikus szerveknek képzelik. Hogy ez mennyire távol áll az igazságtól, az leginkább akkor mutatkozik meg, amikor egy csont eltörik, vagy megváltozik a csontra eső terhelés. Ilyenkor működésbe lépnek azok a sejtek, melyeknek a csontok kialakulásában is szerepe van, és új csontszövet építésével segítik a csonttörések gyógyulását, illetve a csontok alkalmazkodását a megváltozott terheléshez. (Arról itt terjedelmi okokból nem lesz szó, hogy a mérleg másik serpenyőjében persze ott vannak a csontszövetet egyidejűleg lebontó sejtek is, melyek úgyszintén fontosak az új, illetve a megváltozott terheléshez idomuló csontok kialakításához.). Az új csontszövet építésének egyik legfontosabb őssejtje az ún. mesenchimális őssejt, melyek – megfelelő körülmények között – csontsejteké differenciálódnak. Ezt az átalakulást kísérletes körülmények között az is mutatja, hogy a sejtek elkezdik termelni a csontok sejtközötti állományára jellemző fehérjéket, és kalciumsókat is leraknak ebbe a mátrixállományba. Ez utóbbi folyamatot mineralizációnak nevezzük. Kísérleti eredményeink azt jelzik, hogy a differenciációba kezdett sejtek szabad gyököket termelnek, és ezeknek a semlegesítése (antioxidánsokkal) gátolja a csontosodás folyamatát. Igazoltuk azt is, hogy a differenciációban termelődő szabad gyökök DNS törést okoznak, beindítják a DNS hibajavítási mechanizmusokat (köztük az általunk tanulmányozott PARP-1 enzimet is), és végeredményben sejthalálhoz vezetnek. Ezen a helyen jó esély kínálkozhatna egy kis kajánkodásra: "Ugye megmondtam, hogy a szabad gyökök termelése bajt jelent?". Valójában azonban mégsem bajt jelez a sejthalál. A csontokban a sejtek természetes sorsa a pusztulás: a differenciáció végén a sejtek több mint 80%-a elpusztul, és anyagaik (többek között az általunk a sejt differenciációban kimutatott, a DNS hibák megjelölésére szolgáló PAR biopolimerek) beépülnek a csontokba, és a kalcium kötésében játszhatnak szere-

pet. Ez a történet szépen példázza, hogy mind a szabad gyökök termelődése, mind a sejthalál lehet élettani folyamat, és nem feltétlenül azonosítható kóros elváltozásokkal.

A PARiláció mértéke kísérleteinkben befolyásolta a mesenchymalis őssejtek csont irányú differenciációját is. Osteogén differenciáció során a sejtekben hidrogén-peroxid képződését detektáltuk, mely PARP-1 aktivációt váltott ki. A PARiláció egy p38-ként ismert fehérje kináz közvetítésével elindítja a differenciáció során bekövetkező sejthalált is. A PAR polimerek osteogén differenciációban betöltött alapvető szerepét igazolja, hogy NMR spektroszkópiával PAR polimereket mutattak ki a csont extracelluláris mátrixában. Ennek alapján feltételezzük, hogy a csontirányú differenciáció során a nekrotizáló sejtekből kiszabadul a sejtek tartalma, s ezzel együtt a PAR polimer is az extracelluláris mátrixba kerül a fejlődő csontban. A PAR nagy affinitással kötődhet a kalciumhoz és a XII típusú kollagénhez, és polimer szerkezete révén ideális vázanyag lehet a mineralizáció során, és feltételezzük a szerepét a patológiás kalcifikációs folyamatokban, például artériák elmeszesedésében is. Ezzel először igazolódott a jórészt a sejtmagban megfigyelt PAR polimer egy újszerű, extracelluláris szerepe.



2. ábra: A munkánk középpontjában álló szabadgyök-termelés → DNS károsodás → PARP aktiváció → szövetsérülés/gyulladás eseménysort, vagy annak részeit számos állatmodellben (balra) és humán szövetmintákon végzett kísérletekben (jobbra) is sikerült tetten érniük.

### **Szabad gyökök és PARiláció az élő szervezetben**

*Orvos végzettségemből eredően mindig fontosnak tartottam, hogy a kutatómunkámnak legyen humán és ezen belül orvosi relevanciája. A fent vázolt, sejtkultúrákon végzett kísérleteken kívül ezért szép számban végeztünk egyrészt állatkísérleteket, másrészt betegekből származó mintákon is vizsgálódunk. E kalandozásaink során sikerült részben vagy egészben tetten érniük a szabad gyök termelés → DNS károsodás → PARP aktiváció útvonalat olyan szerteágazó kórélettani folyamatokban, mint például a sebgyógyulás, diabeteszes érdiszfunkció, a daganatok kezelésében alkalmazott doxorubicin kardiotoxikus hatása, dermatitis, arthritis, asthma, különböző sokállapotok, valamint a melanoma és a láb-szárfekély kialakulása.*

### **Köszönetnyilvánítás**

Hálás vagyok munkacsoportom – [www.parp.unideb.hu](http://www.parp.unideb.hu) – minden volt és jelenlegi tagjának odaadó munkájukért. Dr. Kovács Katalinnak külön köszönettel tartozom azért, hogy e kéziratot számba vette, és vázlatosan „papírra vetette” a legfontosabb tudományos eredményeinket. Köszönöm mentoraimnak, Gergely Pál és Szabó Csaba professzoroknak sokirányú szakmai és emberi támogatásukat.