

segítségével sikeresen jellemeztük az agyhártya nyirokereinek a működését *in vivo* egérmodellben, igazolva, hogy az elvezetés a nyaki nyirokcsomók irányába történik. Az eredményeink arra utalnak továbbá, hogy az agyhártya nyirokereit a posztnatális időszakban válnak alkalmassá a beinjektált makromolekula elvezetésére. Az agyhártyában található nyirokereik pontos funkciójának az azonosítása hozzájárulhat több központi idegrendszert érintő betegség (pl. Alzheimer-kór) pathomechanizmusának a megértéséhez.

10. A LIZOFOSZFATIDSÁV ÉRSÍMAIOMRA KIFEJTETT HATÁSÁNAK JELÁTVITELI MECHANIZMUSA

CALEA DE SEMNALIZARE IMPLICATĂ ÎN EFECTUL ACIDULUI LIZOFOSFATIDIC ASUPRA MUȘCHIULUI NETED VASCULAR

SIGNAL TRANSDUCTIONS OF THE EFFECT OF LYSOPHOSPHATIDIC ACID ON THE VASCULAR SMOOTH MUSCLE

Szerző: Panta Cecilia Rita (SE, ÁOK 5)

Témavezetők: dr. Benyó Zoltán egyetemi tanár, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet, SE; dr. Ruisanchez Éva egyetemi tanársegéd, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet, SE

Bevezetés: Munkacsoportunk korábbi megfigyelései szerint a lizofoszfatidsav (LPA) ép endothelium esetén LPA1-receptor (LPA1) által mediált vazorelaxációt, endothelium hiányában viszont vazokontrakciót okoz. **Célkitűzések:** Jelen kísérleteinkben a vazokontrakciót közvetítő LPA-receptor és a hozzá kapcsolt szignáltranszdukciós útvonal pontos azonosítását tűztük ki célul. **Anyagok és módszerek:** Felnőtt hím vad típusú (WT), valamint LPA1-, LPA2-, TP-receptor és ciklooxygenáz-1 (COX1) géndeficiens (KO) egerek ereit teszteltük. Abdominális aortaszegmentumokat preparáltunk, az endotheliumot mechanikusan eltávolítottuk, és válaszaikat miográfion vizsgáltuk. Kísérleteinkhez az LPA1-3-agonista VPC31143-at (VPC), LPA-receptor-agonista T13-at (10nM; LPA3-szelektív, 10nM<; -nonszelektív agonista), LPA1- és LPA3-antagonista Ki1625-öt (Ki), szelektív Gi-fehérjé-gátló pertussistoxint (PTX) és LPA3-antagonista diacilglicerol-pirofoszfátot (DGPP) használtuk. A vaszkuláris TXA2 termelődését TXB2-ELISA-val mértük. **Eredmények:** Az LPA és a VPC dóziszfüggő vazokonstrukciót okozott, melyek EC₅₀ értékei hasonlóak voltak (LPA: 6,48 μM, VPC: 5,12 μM), azonban a VPC E_{max} értéke magasabb volt az LPA E_{max} értékéhez képest (0,95 mN/mm vs. 2,26 mN/mm, az érszegment hosszára normalizálva). A VPC hatására DGPP-kezelést követően és LPA2-KO erekben is változatlan mértékű kontrakciót tapasztaltunk, míg LPA1-KO és Ki-kezelt WT-erekben a kontrakció gyakorlatilag eltűnt. T13 10nM

koncentrációban kontroll- és LPA1-KO-erekben sem okozott kontrakciót, míg 10nM< koncentrációban a kontrollokban dóziszfüggő vazokontrakciót eredményezett, mely LPA1-KO-erekben hiányzott. Meglepő módon COX1-KO- és TP-KO-erekben a VPC- okozta kontrakció jelentősen csökkent. ELISA-mérések során, VPC-kezelést követően a kontroll-, LPA2-KO- és TP-KO-erekben a TXB2-szint növekedését tapasztaltuk, míg LPA1-KO- és COX1-KO-erekben, valamint PTX-kezelést követően WT-erekben ez teljesen hiányzott. **Következtetés:** LPA hatására endothelsérülés esetén LPA1 által közvetített vazokonstrukció alakul ki. Az LPA1 aktiválódása Gi-fehérje közvetítésével aktiválja a COX1 enzimet. A termelődő TXA2 parakrin-autokrin mediátorként stimulálja a símaizomsejtek TP-receptorait, aminek hatásaként létrejön a kontrakció. A folyamat körélettani jelentősége az lehet, hogy az endotheliumsérüléskor aktiválódó vérlemezkék által termelt LPA az érsímaizomra hatva TXA2-t szabadít fel, így elősegíti a sérülést követő kontrakciót és a thrombus propagációját. **Kutatási támogatás:** OTKA K-112964.

11. AZ A1-ADRENORECEPTOROK KÖZVETÍTETTE VAZOKONSTRIKCIÓ SZFINGOZIN-1-FOSZFÁT ÁLTALI POTENCIROZÓDÁSÁNAK MECHANIZMUSA

SFINGOZIN-1-FOSFATUL INTENSIFICĂ VAZOCONSTRICTIA MEDIATĂ DE ADRENORECEPTORI DE TIP A1

SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE ENHANCES A1-ADRENORECEPTOR-MEDIATED VASOCONSTRICTION

Szerző: Panta Cecilia Rita (SE, ÁOK 5)

Témavezetők: dr. Benyó Zoltán egyetemi tanár, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet, SE; dr. Ruisanchez Éva egyetemi tanársegéd, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet, SE

Bevezetés: A szfingozin-1-foszfát (S1P) a szfingolipidek családjába tartozó biológiai mediátor, mely számos élettani folyamat szabályozásában vesz részt. Munkacsoportunk az S1P értónusra kifejtett hatását vizsgálta. **Célkitűzések:** Arra kívántunk választ adni, hogy az S1P megváltoztatja-e az erek alaptónusát, valamint befolyásolja-e az α₁-adrenerg receptorok által közvetített vazokonstrukciót, és ha igen, milyen jelátviteli mechanizmussal. **Módszerek:** Felnőtt hím vad típusú (WT), endotheliális NO-szintáz enzim (eNOS), valamint S1P1-, S1P2-, és S1P3-receptor géndeficiens (KO) egerek ereit teszteltük. Mellkasi aortaszegmentumokat preparáltunk, és az S1P, valamint az α₁-adrenerg-agonista fenilefrin (PE) értónusra kifejtett hatásait vizsgáltuk miográf segítségével. A tónusváltozásokat a 124 mM K⁺ hatására kialakuló vazokonstrukcióra normalizáltuk. **Eredmények:** Az S1P 10 μM koncentrációban adva nem változtatta meg szignifikánsan az erek nyugalmi tónusát WT, valamint

különböző genetikailag módosított egerekben sem. Ezzel szemben 10 μ M S1P-vel való 20 perces inkubációt követően a PE vazokonstriktor hatásának EC_{50} értéke 145 ± 1 nM-ról 80 ± 1 nM-ra csökkent, miközben E_{max} értéke $113 \pm 3\%$ -ról $133 \pm 3\%$ -ra nőtt az inkubációt megelőző értékekhez képest, WT-erekben. A válaszkészség S1P hatására bekövetkező fokozódását tapasztaltuk S1P1- és S1P3-KO-erekben, szemben az S1P2-KO-érszakaszokkal, ahol ez a hatás hiányzott, jelezve az S1P2-receptor szerepét a szignáltranszdukcióban. Az intracelluláris jelátvitel vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy az S1P hatását gátolta a vele egyidejűleg alkalmazott Rho-kináz gátlószer Y-27632 (2 μ M). További kísérleteink során teszteltük a potencirozó hatás tartósságát, mely 10 μ M S1P-vel 20 percig inkubált WT-erekben 80 nM PE 20 percenként történő ismételt adásával történt. Megfigyeléseink alapján WT-egerek ereiben a válaszkészség az inkubációt követő 3 óra során is folyamatosan fokozott volt, míg S1P2-KO-erek esetében nem volt megfigyelhető ez a jelenség. **Következtetések:** Az S1P az élő szervezetben előforduló koncentrációban önmagában nincs számottevő hatással a nyugalmi értónusra, azonban jelentősen képes megnövelni az α_1 -adrenoreceptorok által közvetített vazokonstriktort. E hatás az S1P2-receptor–Rho-kináz jelátviteli útvonalon jön létre. Az érreaktivitás tartós megváltozását és a jelenség potenciális körélettani jelentőségét jelzi, hogy a kontrakciós válaszok fokozódása még 3 órával az S1P kimosását követően is mérhető volt. **Kutatási támogatás:** OTKA K-112964.

12. MIOZINFILAMENTUM SZERKEZETI VÁLTOZÁSÁNAK KÖVETÉSE ATOMERŐ-MIKROSZKÓPPAL

OBSERVAREA MODIFICĂRIILOR STRUCTURALE ALE FILAMENTULUI DE MIOZINĂ PRIN MICROSCOPIE DE FORȚĂ ATOMICĂ

OBSERVATION OF STRUCTURAL CHANGES IN MYOSIN FILAMENT WITH ATOMIC FORCE MICROSCOPY

Szerző: Papp Zsombor Mátyás (SE, ÁOK 2)

Témavezető: dr. Kellermayer Miklós egyetemi tanár, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, SE

A miozin-II fehérje erősen aszimmetrikus szerkezetű motorfehérje, amely fontos szerepet játszik az izomösszehúzódásban és sejtmozgásban. A molekulák rüddoménjükön keresztül bipoláris filamentumokká polimerizálódnak, amely topológiai igen érdekes, részleteiben máig sem pontosan ismert folyamat. Célunk, hogy a filamentumképződés szerkezeti mechanizmusait feltárjuk. Kísérleteinkben nyúlhátizomból izolált miozinmolekulákból polimerizált filamentumok szerkezetét vizsgáltuk atomerő-mikroszkóp (AFM) segítségével, amely lehetővé teszi egyedi molekulák, sőt intramolekuláris domének azonosítását is. A

filamentumokat különböző KCl-koncentrációjú pufferoldattal szemben 24 órás dialízissel állítottuk elő. A mintát csillámfelületre adszorbeáltuk, majd szárítva, illetve folyadékfázisban pásztáztuk az AFM-tű segítségével. A vizsgált ionerő-tartományban (25–200 mM) a filamentumok szélessége ionerőtől függetlenül állandónak bizonyult ($391 \pm 22,6$ nm). Érdekes módon a filamentumok hossza is megközelítőleg konstans (1,48 μ m) és összevethető az intraszarkomerikus mérettel. Ebből arra következtettünk, hogy a filamentum hosszát alapvetően a miozin-II globális tulajdonságai határozzák meg, és egyéb mechanizmusokra (pl. asszociált fehérjék) a finom reguláció és dinamika miatt lehet szükség. Az ionerő növelésével ugyanakkor a filamentum szerkezete jelentősen fellazult, és a miozinmolekulák csupán a rüddomének C-terminálisával kapaszkodnak össze. A megfigyelés arra utal, hogy a molekulákat összetartó erők grádiensszerűen változnak a molekula mentén, amely fontos szerepet játszhat a filamentumképződés topológiai problémáinak megoldásában. Összefoglalva, szerkezetvizsgáló módszerünk alkalmas arra, hogy ne csupán az egyensúlyi miozinfilamentum-szerkezetet, hanem a kialakulás folyamatát is nagy felbontással monitorozzuk. Az ilyen vizsgálatok közelebb visznek ahhoz, hogy megértsük azt a bonyolult folyamatot, amellyel a miozinmolekulák kialakítják a filamentumokat, és létrehozzák az izomszarkomer rendkívül szabályos, félkristályos szerkezetét.

13. PERINATÁLIS ZSÍRDÚS TÚTÁPLÁLÁS HOSSZÚ TÁVÚ HATÁSAI: A TÁPLÁLÉKFELVÉTEL ÉS AZ ANYAGCSERE SZABÁLYOZÁSA ELTÉRŐEN VÁLTOZIK

EFECTELE PE TERMEN LUNG ALE SUPRAALIMENTĂRII BOGATE ÎN LIPIDE ÎN PERIOADA PERINATALĂ: REGLAREA APORTULUI ALIMENTAR ȘI A METABOLISMULUI SE MODIFICĂ DIFERIT

THE LONG-TERM EFFECTS OF PERINATAL HIGH-FAT OVERNUTRITION: DIFFERENT CHANGES IN THE REGULATION OF FOOD INTAKE AND ENERGY EXPENDITURE

Szerzők: Sohonyay Fanni Mirella (PTE, ÁOK 5), Pajor Viktória (PTE, ÁOK 6)

Témavezető: dr. Pétervári Erika egyetemi docens, Transzlációs Medicina Intézet, PTE ÁOK

Bevezetés: A pre- és korai posztnatális időszakban kialakuló metabolikus programozódás hosszú távon befolyásolja az energia-háztartás és a testtömeg szabályozásának fejlődését. Korábbi tanulmányok szerint a perinatális túltáplálás is kapcsolatba hozható a felnőttkori elhízás, kardiovaszkuláris és metabolikus betegségek kialakulásával. **Célkitűzés:** Vizsgálni az anyai és a posztnatális zsírdús diéta hatását az utód testtömegének, anyagcseréjének fejlődésére, továbbá a táplálékfelvételt csökkentő cholecystokinin (CCK) hormon hatására patkánymodellben. **Módszerek:** A