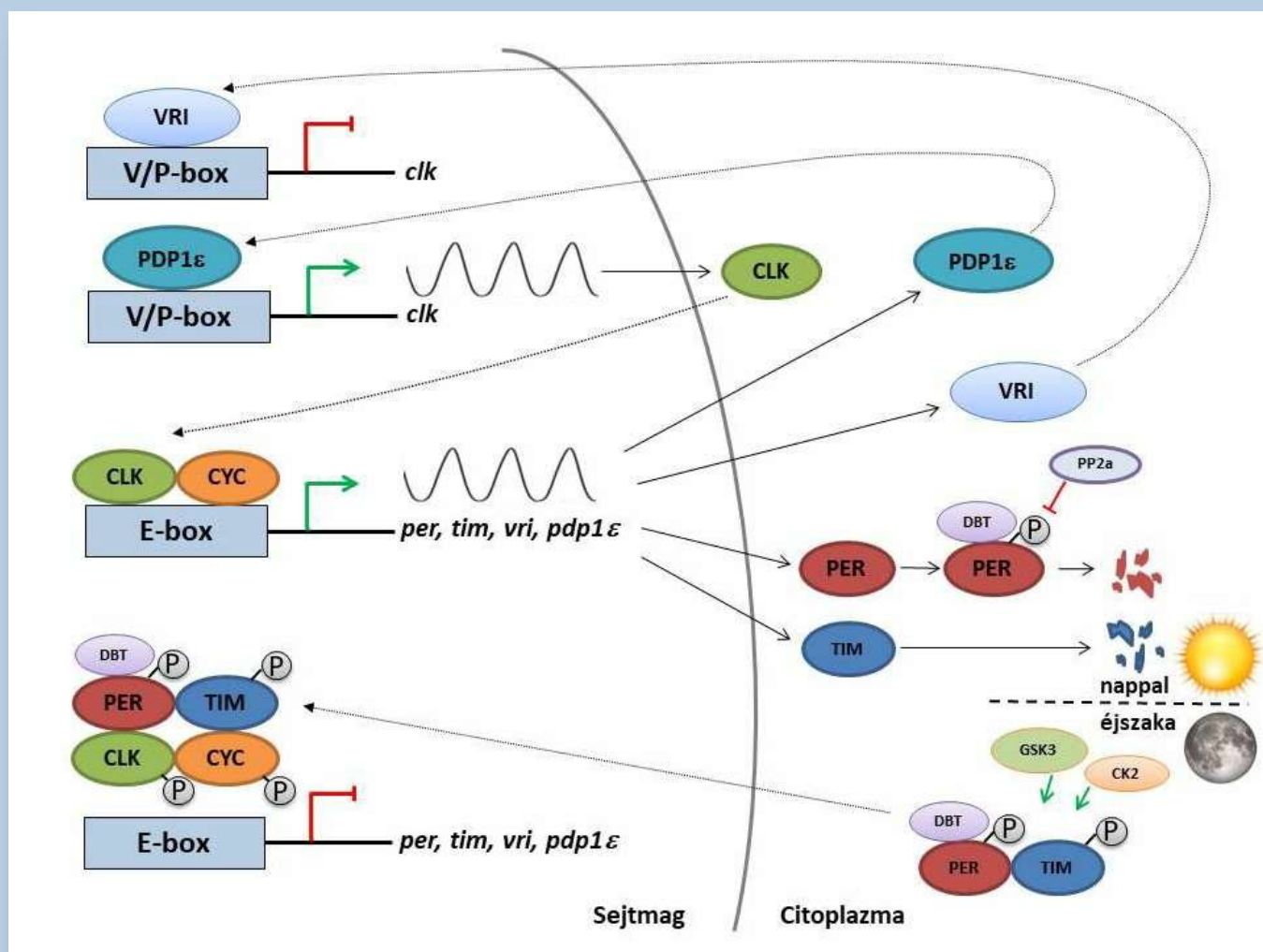


BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XLI. évfolyam 4. szám

2017. december



BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc, Ifj. Gallyas Ferenc, Geiszt Miklós,
Kiricsi Mónika (titkár), Maksay Gábor, Nyitray László, Sarkadi Balázs,
Székács András, Szondy Zsuzsa

Főszerkesztő:

Szűcs Mária

szucs.maria@brc.mta.hu

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

info@remekdesign.hu

XLI. ÉVFOLYAM 4. SZÁM

2017. december

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: A Drosophila molekuláris órájában működő főbb visszacsatolási mechanizmusok (Ella és Káldy, lásd 16. oldal).

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak 3.

HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

Buday László: Tirozin kinázokkal működő jelátviteli utak vizsgálata az MTA TTK Enzimológiai Intézetének Jelátviteli munkacsoportjában 4.

REVIEW

Ella Krisztina és Káldi Krisztina: A kronobiológia ünnepe: a 2017. évi fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj 13.

VISSZATEKINTÉS AZ ELMŰLT 50 ÉV KIEMELKEDŐ CIKKEIRE

Sóti Csaba és Csermely Péter: A 90 kDa-os hősök fehérje szerepe a sejtfolyamatokban 27.

AKTUALITÁSOK

70. születésnapján köszöntötték Fésüs Lászlót 39.

Pécsi Tudományegyetem Jubileum 650 43.

FELHÍVÁSOK

A 2017. évi kiemelkedő cikkek listájának beküldése 48.

Címlapkép pályázat 49.

Olvasói levelek 50.

Alapítvány a Tudományos Szemészetért pályázat 51.

KONFERENCIA HIREK

FEBS3+ konferencia, Siófok, 2018 52.

Meghitt karácsonyt és békés, boldog, sikerekben gazdag új évet kívánunk!

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

<http://www.mbkegy.hu>

Felelős kiadó Dr. Buday László

Az engedély száma III/SZI/397/1977

HU ISSN 2060 8152 (Online)



A KRONOBIOLOGIA ÜNNEPE: A 2017. ÉVI FIZIOLÓGIAI ÉS ORVOSTUDOMÁNYI NOBEL-DÍJ

Ella Krisztina¹ és Káldi Krisztina^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet

²Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet

Rendkívüli élmény a tudománnyal foglalkozó ember életében, ha olyan kutatók kapnak Nobel-díjat, akiket régóta ismer, akiknek a korszakalkotó felismeréseihez kapcsolódik a napi munkája, akiknek az előadásait rendszeresen hallja konferenciákon, és akik az ő munkája iránt is érdeklődnek. Ez történt velünk idén októberben, amikor kiderült, hogy 2017-ben három amerikai kronobiológusnak, Jeffrey C. Hall-nak, Michael Rosbash-nek és Michael W. Young-nak ítelték oda a fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat. Érdemük a cirkadián óra több alapvető komponensének strukturális és funkcionális azonosítása volt, aminek nyomán mára érthetővé vált a sejtszintű időmérés molekuláris mechanizmusa. A több évtizedes kutatómunka, amit természetesen számos magas impakt faktorú közlemény fémjelzett, talán azért érett meg most a Nobel-díj bizottság elismerésére, mert e felfedezések nyomán indult meg az emlős óra feltérképezése és vált nyilvánvalóvá, hogy az emberi szervezetben is hasonló komponensekből álló és hasonló elv alapján működő rendszer képezi az endogén időmérés alapját. Kísérletes és epidemiológiai adatok alapján mára az is bizonyított, hogy a cirkadián ritmus tartós zavara komoly rizikótényező súlyos betegségek kialakulása szempontjából, és ez a tény rávilágít a cirkadián időméréssel kapcsolatos ismeretek komoly medicinális jelentőségére is. De vajon mikor is kezdődött az a történet, ami Nobel-díjra érdemes felismeréseket hozott magával?

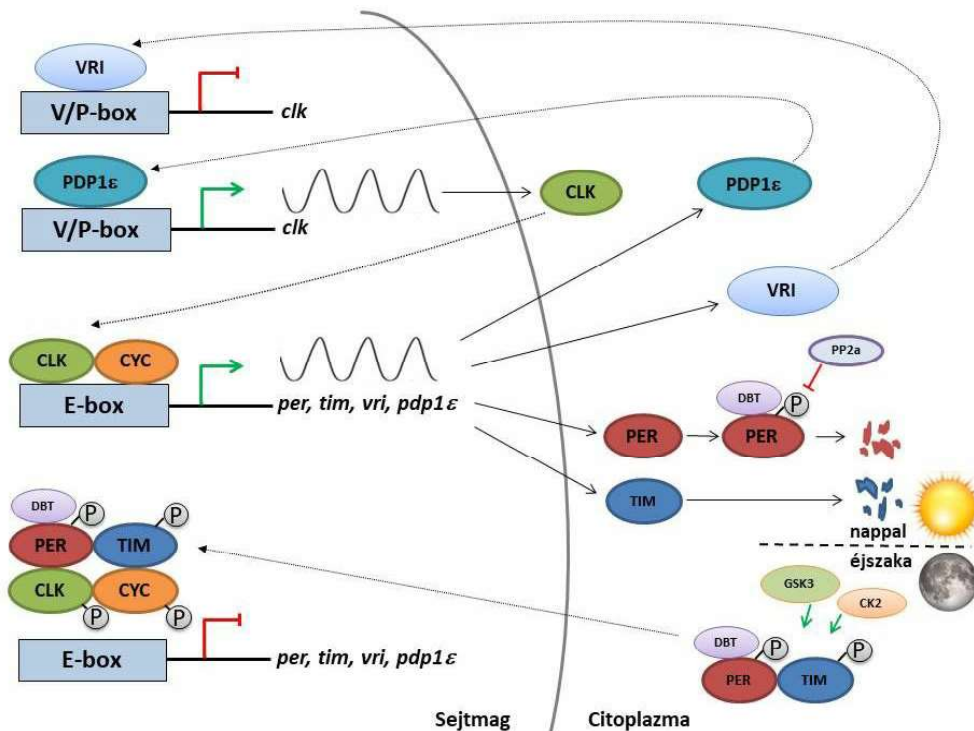
A XVIII. században jelent meg az első tudományos közlemény a cirkadián ritmussal kapcsolatban. Ez arról számolt be, hogy a növényi szervezet képes az idő mérésére, aminek révén akkor is megtartja levélmozgásainak napi ritmusát, ha a természetes környezetétől izolálva állandó körülmények között tartjuk, és

így nem érzékeli a napszakokhoz kötött fény és hőmérséklet változásokat [1]. Később élőlények sokaságában, az algáktól az emlősökig írták le különböző életműködések cirkadián ritmicitását, és a XX. század 60-as éveiben a Jürgen Aschoff által vezetett andechsi bunkerkísérlet eredményei egyértelműen bizonyították azt is, hogy az emberi szervezetben is működik cirkadián óra [2]. Akkor tekintünk egy szabályosan ismétlődő működést a cirkadián óra által irányított endogén ritmusnak, ha az állandó környezeti körülmények mellett is közel 24 órás periódushosszal, széles hőmérsékleti tartományban (hőmérséklet-kompenzáció) fennmarad, és ha környezeti változásokra reagálva, azokhoz időben alkalmazkodni képes. Mai elképzeléseink szerint a cirkadián időmérésnek két fő fiziológiai funkciója van. Egyrészt képessé teszi a szervezetet arra, hogy előre felkészüljön, és ezáltal hatékonyabban reagáljon periodikusan megjelenő környezeti változásokra, másrészt biztosítja az egymással antagonistikus biokémiai és fiziológiai folyamatok időbeli elválasztását. Bár a cirkadián ritmus jelenségét, mint alapvető biológiai működést évszázadok óta ismeri a tudomány, az csak jóval később kezdett körvonalazódni, hogy milyen molekuláris mechanizmussal valósulhat meg az időmérés, és ebben meghatározó volt a három Nobel-díjas kutató több évtizedes munkássága.

A *Drosophila* ritmusos viselkedésének kutatása a mutagenézisek hőskorszakában, a múlt század hetvenes éveiben indult. Seymore Benzer, amerikai genetikus és fiatal kollegája, Ron Konopka a szokványostól eltérő cirkadián ritmust mutató *ecetmuslica* mutánsokat izolált [3]. Három, egymástól lényegesen különböző törzset sikerült elkülöníteniük: az egyiknek az endogén periódushossza jóval hosszabb (29 óra), a másiknak jelentősen rövidebb (21 óra) volt, mint a vad típusé, míg a harmadik törzs egyáltalán nem mutatott ritmust. A tudományos fordulópontot az a felismerés hozta, mely szerint a három törzsben ugyanabban a génlókuszban következett be mutáció, azaz egyetlen gén variánsaihoz volt köthető a ritmus megváltozása. Ennek alapján az érintett gén a *period* (*per*) nevet kapta. E gén feltérképezése, a róla átíródó RNS azonosítása és ritmusos kifejeződésének kimutatása volt a három ideai Nobel-

díjas e területen elért első áttörő eredménye 1984-ben [4, 5]. 1988-ban Rosbash-nek és Hall-nak egy közös munka során sikerült kimutatni, hogy maga a PER fehérje is oszcillál [6], majd kevéssel ezután közölték a szemléletváltó alaphipotézist, mely szerint a PER gátolja saját génjének átíródását, és ez a negatív visszacsatolás képezi a ritmusgenerálás alapját [7]. 1994-ben Young munkacsoportja kimutatta, hogy a Timeless (TIM) nevű fehérje stabilizálja a PER-t és segíti sejtmagba kerülését [8, 9]. A PER és a TIM felfedezése óta eltelt évtizedekben e három tudós és más kutatócsoportok munkája révén a *Drosophila* óra számos új komponensét ismertük meg. A következőkben a mára kialakult óraműködési modellt ismertetjük nagyvonalakban [3, 10] (1. ábra). Déltől kezdődően a Clock (CLK) és a Cycle (CYC) transzkripciós faktorok által alkotott heterodimer E-box szekvenciákhoz kötődik a genomban és serkenti a génátírást [11-13]. Ilyen E-box szekvencia található többek között a *per* és a *tim* óragének promoterében. A *per* és a *tim* RNS szintjének emelkedését azonban csak órákkal később, azaz az esti időszakban követi a fehérjeszintek növekedése. Ennek oka, hogy a Double-Time (DBT) nevű kináz kezdetben nagy aktivitással foszforilálja a PER-t, a foszforilált PER pedig ubikvitinálódik és lebomlik a proteozóma útvonalon keresztül [14-16]. A DBT hatását egyrészt a protein foszfatáz 2A (PP2A) aktivitása [17], másrészt a TIM fokozatos felhalmozódása ellensúlyozza. A TIM ugyanis, komplexet alkotva a PER-rel, védi interakciós partnerét a foszforilációtól és a következményes degradációtól. A TIM lényeges tulajdonsága, hogy - amint arról később még szó lesz - fényérzékeny, így fontos szerepe van az óra fázisának beállításában fény-sötétség ciklusok mellett. Az esti-éjszakai időszakban felhalmozódó TIM és PER, magával víve a DBT-t is, a sejtmagba lép. A magba való transzportot segíti még például a kazein kináz 2 (CK2) és a glikogén szintetáz kináz 3 általi foszforiláció [18-21] és gátlólag hat rá a PER glikozilációja [22, 23]. A magban akkumulálódó PER-DBT-TIM komplex kötődik a CLK/CYC heterodimerhez és elősegíti annak hiperfoszforilációját [24, 25]. A hiperfoszforilált CLK/CYC komplex leválik a *tim* és *per* promoteréről, és így bezárul a negatív visszacsatolási hurok, a keletkezett negatív faktorok meggátolják a saját RNS-ük átírását. A PER és a TIM fehérjék

utánpótlása megszűnik, a fokozatosan foszforilálódó fehérjék lebomlanak, így a CLK/CYC komplex felszabadul a gátlás alól, és újra indul a ciklus.



1. ábra. A *Drosophila* molekuláris órájában működő főbb visszacsatolási mechanizmusok. Déltől kezdődően a CLK/CYC komplex az E-box szekvenciákon keresztül aktiválja a *per*, *tim*, *vri* és *pdp1ε* óragéneket. A nappali időszakban a foszforilálódó PER és a TIM fehérjék lebomlanak, majd az esti órákban felhalmozódnak és a sejtmagba lépnek. A nukleáris transzportot a CK2 és a GSK3 általi foszforiláció segíti. A magban a PER/TIM gátolja a CLK/CYC komplex transzkripciós aktivitását. A másik szabályozó mechanizmus a VRI és PDP1ε fehérjéken keresztül valósul meg. A VRI szintézise gyorsan követi a transzkripcióját, és kötődve a *clk* promotor V/P eleméhez, gátolja a gén átírását. A PDP1ε csak később akumulálódik, és serkentőleg hat a *clk* átírására. Mindezek következtében a CLK aktivitás antifázisban oszcillál a PER/TIM komplexhez képest.

Egy másik visszacsatolási hurok, kölcsön hatva a PER és a TIM expresszióját szabályozó visszacsatolással, a *clk*-gén oszcillációját szabályozza. Ebben a visszacsatolásban a *vri* és a *PAR* domén *protein 1ε* (*pdp1ε*) gének játszanak fontos szerepet, amelyek kifejeződését szintén a CLK/CYC komplex aktiválja. A VRI fehérje megjelenése viszonylag szorosan követi a gén transzkripcióját, és kötődve a *clk* promotor V/P eleméhez, gátolja a gén átírását [26]. Ennek következtében a *clk* RNS nagyjából antifázisban oszcillál a *per*-hez és *tim*-hez viszonyítva. A PDP1ε csak később akumulálódik, és serkentőleg hat

a *clk* átírására, amivel felerősítheti az RNS oszcillációját [27, 28]. Mind az oszcilláló CLK/CYC, mind az időben szintén változó aktivitású VRI és PDP1 ϵ az említetteken kívül közvetlenül vagy közvetetten sok további gén kifejeződését szabályozza (pl. más transzkripciós faktorokon keresztül), aminek következtében számos sejtműködés mutat ritmusos aktivitást.

Bár az ismertett molekuláris történések állandó körülmények, azaz folyamatos sötétség esetén is lejátszódnak, természetes körülmények között az óraműködés fázisát a változó környezeti hatások (pl. fény, hőmérséklet, táplálékkínálat) befolyásolhatják, biztosítva ezzel a környezethez való megfelelő alkalmazkodást. E környezeti tényezők közül a fény órára gyakorolt hatásai a legjobban ismertek. A fényérzékelésért a FAD tartalmú, kék fényre érzékeny receptorfehérje, a Cryptochrome (CRY) felelős. Fény jelenlétében a CRY kapcsolódik a TIM-hez, és ez a komplex magához köti az ubikvitin ligáz aktivitású Jetlag-et. Mind a TIM, mind a CRY ubikvitinálódik, majd lebomlik [29-31]. Így a fény, megváltoztatva a TIM mennyiségét, a behatás hosszától, illetve időszakától függően befolyásolhatja a visszacsatolás sebességét és ezzel párhuzamosan az óra által szabályozott gének átírásának fázisát.

A szervezeti szintű ritmus létrehozásához agyféltekénként mintegy 150, az elhelyezkedés és a működés szempontjából különböző csoportokba sorolt „óraneuronra” van szükség. Bizonyos neuronok meghatározóak a fényérzékelésben, míg mások pl. a környezeti hőmérséklet változásaira reagálnak. A sejtek közötti kommunikáció vizsgálata, a neurotranszmitterek azonosítása jelenleg is intenzíven folyik. A legtöbbet vizsgált neuropeptid a pigment dispersing factor (PDF), ami fontos szerepet játszik a lokomotor aktivitás ritmusának létrehozásában [32].

A három Nobel-díjas kutatópályája tematikailag számos ponton kapcsolódott egymáshoz, ugyanakkor tudományos szemléletük egyedisége és felismeréseik komplementaritása rendkívül meghatározó volt a terület fejlődése

szempontjából. A következőkben szeretnénk nagyon röviden bemutatni pályafutásuk legfőbb állomásait, és fűszerezni azt néhány személyes kiegészítéssel. Jeffrey Hall 1971-ben posztdokorként kezdett kronobiológiával foglalkozni a California Institute of Technology Seymour Benzer által vezetett munkacsoportjában. Innen került asszisztens professzorként a Brandeis Egyetemre, ahol találkozott Michael Rosbash-sel, akivel az egyetemi sportcsarnok öltözőjében, kosárlabda edzéseket követően kezdtek közös kísérleti terveket szőni. Hamarosan életre szóló barátságot kötöttek, és sok éven át szorosán együttműködve végezték kutatásaikat. Hall azonban a 2000-es évek elejétől egyre szkeptikusabban tekintett az akadémiai pályára, a kutatásfinanszírozás szempontjait nyilvánosan is kritizálta [33], és mintegy 10 évvel ezelőtt kicsit megkeseredve visszavonult a tudományos pályától. Michael Rosbash vegyészként diplomázott, majd biofizikai doktorátust szerzett 1970-ben. Három év skóciai posztdoktori időszakot követően került a Brandeis Egyetemre, ahol jelenleg is dolgozik, és töretlen energiával vezeti munkacsoportját. Kronobiológiai konferenciák állandó résztvevője, minden előadást meghallgat, hozzászólásai színesítik a szekciót, rendkívül közvetlen a diákokkal, és láthatóan élvezi a népszerűséget. Rengeteget tesz a kronobiológia elismertetéséért, kifelé védi a mundér becsületét, befelé kemény a kritikája, rettegett reviewer. Michael Young, aki a legfiatalabb a három díjazott közül, a Texasi Egyetemen tanult biológiát, ahol korán bekapcsolódott a *Drosophila* kutatásba, és 1975-ben genetikából szerzett doktori címet. A Stanford Egyetemen töltött posztdoktori időszak után került New Yorkba a Rockefeller Egyetemre, ahol jelenleg is dolgozik. Szolid, barátságos, elegáns ember, igazi gentleman. Életművének rendkívüliségére jó példa lehet egy idén tavasszal a *Cell*-ben megjelent cikk. Az ebben közölt kutatás oly sok *Drosophila* órával kapcsolatos eredmény után egy öröklődő emberi megbetegedés hátterében tár fel egy mutációt a rovaréval homológ humán órában [34].

Bár egyelőre ritkán látjuk a pontos ok-okozati összefüggést a megzavart óraműködés és egy-egy kóros állapot kialakulása között, epidemiológiai adatok

sokasága alapján a cirkadián ritmus zavarát ma már egyértelmű rizikófaktornak tekintjük olyan, tömegeket érintő betegségek szempontjából, mint a diabetes mellitus, a magas vérnyomás és más szív- és érrendszeri megbetegedések, a rosszindulatú daganatok egyes formái, illetve egyes pszichiátriai megbetegedések [35, 36]. A cirkadián ritmus zavaráról akkor beszélünk, ha a belső időmérő rendszer és a környezet ritmusos változásai közötti összhang megbomlik. Emberben a cirkadián ritmus zavara sokkal gyakrabban vezethető vissza külső, mint belső okokra. Endogén eredetű zavarról akkor beszélünk, ha a cirkadián óra primer eltérése miatt működik hibásan az időmérés vagy a fázisbeállítás. Ilyen helyzet áll fenn például órafehérjék vagy azok működését befolyásoló faktorok mutációja esetén. Exogén hatásról beszélünk, ha megváltozott és gyakran egymásnak ellentmondó, azaz különböző időinformációt közvetítő külső tényezők (pl. időzónákat átlépő repülőutazás, éjszakai fényhatás, táplálékbevitel a nyugalmi időszakban) hatnak a cirkadián órára, és átmenetileg vagy tartósan megváltoztatják annak működését, illetve megzavarják a környezeti ritmussal való összhangját. Hasonló hatása van a több műszakos munkavégzésnek, ami az iparosodott társadalmakban a munkavégzők 20 %-át érinti. Ezen kívül a hagyományos időrendben dolgozók többségére, különösen a fiatalabb korosztályra jellemző a szociális jetlag, ami a hétfégi és hétköznapi alvásidőzítés eltéréseiből adódó ritmuszavart jelöli [37].

A cirkadián ritmus molekuláris és sejtszintű kutatásának Magyarországon is van múltja és jelene. Pécssett az 1960-as években Halász Béla anatómus volt a ritmuskutatás elindítója, az ő munkáját idézték azok az amerikai kutatók, akik 1972-ben megtalálták az óraműködésért felelős idegsejteket a suprachiasmaticus magban. Mess Béla, az Európai Ritmuskutató Társaság egyik alapítója, tudományos műhelyt hozott létre a pécsi orvosegyetem Anatómiai Intézetében, melyet Csernus Valér az 1990-es évektől, Nagy András 2011-től irányít. Az elmúlt néhány évben több olyan kutatásban vettek részt, ami az óragének gyógyászati jelentőségét vizsgálta. A pécsi Bőrklínika munkatársaival a melanoma malignum [38, 39], a Kyushu Egyetemmel a szezonális depresszió

[40], a Cambridge-i Egyetem egy munkacsoportjával közösen pedig az influenza vírusfertőzés kontextusában jelent meg közleményük [41]. Jelenleg a londoni Francis Crick Institute-tal van együttműködésük [42] a sejtciklus és a redox szabályozás témájában. Nagy Ferenc és Kozma-Bognár László munkacsoportja az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontban a növényi óra felépítését, működését és az egyéb alapvető jelátviteli rendszerekkel való kölcsönhatását kutatja immár évtizedek óta. Elsőként írták le a fénybemenetet biztosító fotoreceptorok és az oszcillátor közti kölcsönös funkcionális kapcsolatot, aminek révén az óra képes saját fényérzékenységét időzíteni, és így robusztusabb oszcillációt létrehozni [43, 44]. Hozzájárultak annak igazolásához, hogy növényekben az óraműködés és az általa biztosított napszakos szabályozás növekedési-túlélési előnyt jelent [45]. Jelenlegi munkájuk elsősorban a növényi cirkadián óra működésében fontos szerepet játszó új gének/fehérjék azonosítására és jellemzésére irányul [46, 47], de vizsgálják az óra befolyását egyes fejlődésbiológiai folyamatokra is [48]. A Semmelweis Egyetem Élettani Intézetében működő munkacsoportunk egyik része egy modellorganizmus, a *Neurospora crassa* nevű fonalas gomba segítségével vizsgálja a cirkadián óra szabályozásának molekuláris mechanizmusait [49-52]. A munkacsoport többi tagja humán fehérvérsejtek ritmikus működését kutatja [53], és ehhez kapcsolódóan gyulladási állapotok cirkadián vonatkozásait igyekszik feltérképezni egérmodellen. Természetesen a ritmusvizsgálat palettája ennél szélesebb Magyarországon, hiszen a sejtbiológiai területen túl számos pszichiátriai és pszichológiai jellegű, elsősorban alvási paraméterekre vonatkozó kutatás foglalkozik a cirkadián óra szerepével. Kitekintésképpen munkacsoportunknak is vannak olyan vizsgálataik, amelyek célja a szociális jellegű fiziológiai működésekre gyakorolt hatásának mind alaposabb feltárása [54].

Irodalomjegyzék

- [1] deMairan, J.J. (1729) *Observation Botanique. Histoire de L'Academie royale des sciences*, Paris. pp. 35-6.

- [2] Aschoff, J. (1965) Circadian Rhythms in Man. *Science*, **148**: 1427-32.
- [3] Peschel, N., Helfrich-Forster, C. (2011) Setting the clock--by nature: circadian rhythm in the fruitfly *Drosophila melanogaster*. *FEBS Lett*, **85**: 1435-42.
- [4] Bargiello, T.A., Jackson, F.R., Young, M.W. (1984) Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*, **312**: 752-4.
- [5] Reddy, P., Zehring, W.A., Wheeler, D.A., Pirrotta, V., Hadfieldm C., Hall, J.C., Rosbash, M. (1984) Molecular analysis of the period locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell*, **38**: 701-10.
- [6] Siwicki, K.K., Eastman, C., Petersen, G., Rosbash, M., Hall, J.C. (1988) Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. *Neuron*, **1**: 141-50.
- [7] Hardin, P.E., Hall, J.C., Rosbashm M. (1990) Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, **343**: 536-40.
- [8] Sehgal, A., Price, J.L., Man, B., Young, M.W. (1994) Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the *Drosophila* mutant timeless. *Science*, **263**: 1603-6.
- [9] Vosshall, L.B., Price, J.L., Sehgal, A., Saez, L., Young, M.W. (1994) Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. *Science*, **263**: 1606-9.
- [10] Crane, B.R., Young, M.W. (2014) Interactive features of proteins composing eukaryotic circadian clocks. *Annu Rev Biochem*, **83**: 191-219.
- [11] Allada, R., White, N.E., So, W.V., Hall, J.C., Rosbash, M. (1998) A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. *Cell*, **93**: 791-804.
- [12] Darlington, T.K., Wager-Smith, K., Ceriani, M.F., Staknis, D., Gekakis, N., Steeves, T.D., Weitz, C.J., Takahashi, J.S., Kay, S.A. (1998) Closing the circadian loop: CLOCK-induced transcription of its own inhibitors per and tim. *Science*, **280**: 1599-603.

- [13] Rutila, J.E., Suri, V., Le, M., So, W.V., Rosbash, M., Hallm J.C. (1998) CYCLE is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila* period and timeless. *Cell*, **93**: 805-14.
- [14] Grima, B., Lamouroux, A., Chelot, E., Papin, C., Limbourg-Bouchon, B., Rouyer, F. (2002) The F-box protein slimb controls the levels of clock proteins period and timeless. *Nature*, **420**: 178-82.
- [15] Kloss, B., Price, J.L., Saez, L., Blau, J., Rothenfluh, A., Wesley, C.S., Young, M.W. (1998) The *Drosophila* clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase Iepsilon. *Cell*, **94**: 97-107.
- [16] Price, J.L., Blau, J., Rothenfluh, A., Abodeely, M., Kloss, B., Young, M.W. (1998) double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*, **94**: 83-95.
- [17] Sathyanarayanan, S., Zheng, X., Xiao, R., Sehgal, A. (2004) Posttranslational regulation of *Drosophila* PERIOD protein by protein phosphatase 2A. *Cell*, **116**: 603-15.
- [18] Akten, B., Jauch, E., Genova, G.K., Kim, E.Y., Edery, I., Raabe, T., Jackson, F.R. (2003) A role for CK2 in the *Drosophila* circadian oscillator. *Nat Neurosci*, **6**: 251-7.
- [19] Ko, H.W., Kim, E.Y., Chiu, J., Vanselow, J.T., Kramer, A., Edery, I. (2010) A hierarchical phosphorylation cascade that regulates the timing of PERIOD nuclear entry reveals novel roles for proline-directed kinases and GSK-3beta/SGG in circadian clocks. *J Neurosci*, **30**: 12664-75.
- [20] Lin, J.M., Kilman, V.L., Keegan, K., Paddock, B., Emery-Le, M., Rosbash, M., Allada, R. (2002) A role for casein kinase 2alpha in the *Drosophila* circadian clock. *Nature*, **420**: 816-20.
- [21] Martinek, S., Inonog, S., Manoukian, A.S., Young, M.W. (2001) A role for the segment polarity gene shaggy/GSK-3 in the *Drosophila* circadian clock. *Cell*, **105**: 769-79.

- [22] Kaasik, K., Kivimae, S., Allen, J.J., Chalkley, R.J., Huang, Y., Baer, K., Kissel, H., Burlingame, A.L., Shokat, K.M., Ptáček, L.J., Fu, Y.H. (2013) Glucose sensor O-GlcNAcylation coordinates with phosphorylation to regulate circadian clock. *Cell Metab*, **17**: 291-302.
- [23] Kim, E.Y., Jeong, E.H., Park, S., Jeong, H.J., Edery, I., Cho, J.W. (2012) A role for O-GlcNAcylation in setting circadian clock speed. *Genes Dev*, **26**: 490-502.
- [24] Lee, C., Bae, K., Edery, I. (1999) PER and TIM inhibit the DNA binding activity of a Drosophila CLOCK-CYC/dBMAL1 heterodimer without disrupting formation of the heterodimer: a basis for circadian transcription. *Mol Cell Biol*, **19**: 5316-25.
- [25] Yu, W., Zheng, H., Houl, J.H., Dauwalder, B., Hardin, P.E. (2006) PER-dependent rhythms in CLK phosphorylation and E-box binding regulate circadian transcription. *Genes Dev*, **20**: 723-33.
- [26] Blau, J., Young, M.W. (1999) Cycling vrille expression is required for a functional Drosophila clock. *Cell*, **99**: 661-71.
- [27] Cyran, S.A., Buchsbaum, A.M., Reddy, K.L., Lin, M.C., Glossop, N.R., Hardin, P.E., Young, M.W., Storti, R.V., Blau, J. (2003) vrille, Pdp1, and dClock form a second feedback loop in the Drosophila circadian clock. *Cell*, **112**: 329-41.
- [28] Gunawardhana, K.L., Hardin, P.E. (2017) VRILLE Controls PDF Neuropeptide Accumulation and Arborization Rhythms in Small Ventrolateral Neurons to Drive Rhythmic Behavior in Drosophila. *Curr Biol*, **27**: 3442-53 e4.
- [29] Koh, K., Zheng, X., Sehgal, A. (2006) JETLAG resets the Drosophila circadian clock by promoting light-induced degradation of TIMELESS. *Science*, **312**: 1809-12.
- [30] Lin, F.J., Song, W., Meyer-Bernstein, E., Naidoo, N., Sehgal, A. (2001) Photic signaling by cryptochrome in the Drosophila circadian system. *Mol Cell Biol*, **21**: 7287-94.
- [31] Sathyanarayanan, S., Zheng, X., Kumar, S., Chen, C.H., Chen, D., Hay, B., Sehgal, A. (2008) Identification of novel genes involved in light-dependent CRY degradation through a genome-wide RNAi screen. *Genes Dev*, **22**: 1522-33.

- [32] Rieger, D., Shafer, O.T., Tomioka, K., Helfrich-Forster, C. (2006) Functional analysis of circadian pacemaker neurons in *Drosophila melanogaster*. *J Neurosci* **26**: 2531-43.
- [33] Hall, J.C. (2008) Q & A - Jeffrey C. Hall. *Current Biology*, **18**:R101-R3.
- [34] Patke A, Murphy PJ, Onat OE, Krieger AC, Ozcelik T, Campbell SS, Young MW. (2017) Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder. *Cell*, **169**: 203-15 e13.
- [35] Haus, E.L., Smolensky, M.H. (2013) Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*, **17**: 273-84.
- [36] Medic, G., Wille, M., Hemels, M.E. (2017) Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*, **9**: 151-61.
- [37] Wittmann, M., Dinich, J., Meroz, M., Roenneberg, T. (2006) Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*, **23**: 497-509.
- [38] Lengyel, Z., Lovig, C., Kommedal, S., Keszthelyi, R., Szekeres, G., Battyani, Z., Csernus, V., Nagy, A.D. (2013) Altered expression patterns of clock gene mRNAs and clock proteins in human skin tumors. *Tumour Biol*, 34:811-9.
- [39] Lengyel, Z., Battyani, Z., Szekeres, G., Csernus, V., Nagy, A.D. (2013) Circadian clocks and tumor biology: what is to learn from human skin biopsies? *Gen Comp Endocrinol*, **188**: 67-74.
- [40] Nagy, A.D., Iwamoto, A., Kawai, M., Goda, R., Matsuo, H., Otsuka, T., Nagasawa, M., Furuse, M., Yasuo, S. (2015) Melatonin adjusts the expression pattern of clock genes in the suprachiasmatic nucleus and induces antidepressant-like effect in a mouse model of seasonal affective disorder. *Chronobiol Int*, **32**: 447-57.
- [41] Edgar, R.S., Stangherlin, A., Nagy, A.D., Nicoll, M.P., Efstathiou, S., O'Neill, J.S., Reddy, A.B. (2016) Cell autonomous regulation of herpes and influenza virus infection by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **113**: 10085-90.
- [42] Nagy, A.D., Reddy, A.B. (2017) Redox Clocks: Time to Rethink Redox Interventions. *Free Radical Biol Med*, in press.

- [43] Bognar, L.K., Hall, A., Adam, E., Thain, S.C., Nagy, F., Millar, A.J. (1999) The circadian clock controls the expression pattern of the circadian input photoreceptor, phytochrome B. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96**: 14652-7.
- [44] Toth, R., Kevei, E., Hall, A., Millar, A.J., Nagy, F., Kozma-Bognar, L. (2001) Circadian clock-regulated expression of phytochrome and cryptochrome genes in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, **127**: 1607-16.
- [45] Dodd, A.N., Salathia, N., Hall, A., Kevei, E., Toth, R., Nagy, F., Hibberd, J.M., Millar, A.J., Webb, A.A. (2005) Plant circadian clocks increase photosynthesis, growth, survival, and competitive advantage. *Science*, **309**: 630-3.
- [46] Kevei, E., Gyula, P., Feher, B., Toth, R., Viczian, A., Kircher, S., Rea, D., Dorjgotov, D., Schäfer, E., Millar, A.J., Kozma-Bognár, L., Nagy, F. (2007) *Arabidopsis thaliana* circadian clock is regulated by the small GTPase *LIP1*. *Curr Biol*, **17**: 1456-64.
- [47] Terecskei, K., Toth, R., Gyula, P., Kevei, E., Bindics, J., Coupland, G., Nagy, F., Kozma-Bognár, L. (2013) The circadian clock-associated small GTPase *LIGHT INSENSITIVE PERIOD1* suppresses light-controlled endoreplication and affects tolerance to salt stress in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, **161**: 278-90.
- [48] Hajdu, A., Adam, E., Sheerin, D.J., Dobos, O., Bernula, P., Hiltbrunner, A., Kozma-Bognár, L., Nagy, F. (2015) High-level expression and phosphorylation of phytochrome B modulates flowering time in *Arabidopsis*. *Plant J*, **83**: 794-805.
- [49] Gyongyosi, N., Kaldi, K. (2014) Interconnections of reactive oxygen species homeostasis and circadian rhythm in *Neurospora crassa*. *Antioxid Redox Signal*, **20**: 3007-23.
- [50] Gyongyosi, N., Nagy, D., Makara, K., Ella, K., Kaldi, K. (2013) Reactive oxygen species can modulate circadian phase and period in *Neurospora crassa*. *Free Radic Biol Med*, **58**: 134-43.
- [51] Gyongyosi, N., Szoke, A., Ella, K., Kaldi, K. (2017) The small G protein *RAS2* is involved in the metabolic compensation of the circadian clock in the circadian model *Neurospora crassa*. *J Biol Chem* **292**: 14929-39.

- [52] Malzahn, E., Ciprianidis, S., Kaldi, K., Schafmeier, T., Brunner, M. (2010) Photoadaptation in *Neurospora* by competitive interaction of activating and inhibitory LOV domains. *Cell*, **142**: 762-72.
- [53] Ella, K., Csepanyi-Komi, R., Kaldi, K. (2016) Circadian regulation of human peripheral neutrophils. *Brain Behav Immun*, **57**: 209-21.
- [54] Haraszi, R.A., Ella, K., Gyongyosi, N., Roenneberg, T., Kaldi, K. (2014) Social jetlag negatively correlates with academic performance in undergraduates. *Chronobiol Int*, **31**: 603-12.



Ella Krisztina (szül. 1986) 2009-ben diplomázott az ELTE-n biológusként, molekuláris biológia/biokémia szakirányon. Ezután a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének Kronofiziológiai munkacsoportjában kezdett dolgozni, Káldi Krisztina témavezetésével. 2012-ben 3 hónapot töltött a Heidelbergi Egyetem Biokémia Központjában vendégkutatóként Prof. Michael Brunner laboratóriumában. PhD fokozatát 2017-ben szerezte. Jelenleg is az Élettani Intézetben dolgozik tanársegédként. Kutatási témája a leukociták és a gyulladási folyamatok cirkadián óra általi szabályozása.



Káldi Krisztina (szül. 1967) 1992-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Tudományos diákköri munkáját folytatva, az egyetem Élettani Intézetében, a Ligeti Erzsébet által vezetett munkacsoportban kezdett dolgozni, ahol PhD témája neutrofil granulociták és limfociták membrántranszport folyamatainak vizsgálata volt. 1998-ban szerzett PhD fokozatot. 1996 és 1998 között Münchenben ösztöndíjasként mitokondriális fehérjetranszporttal kapcsolatos kutatásokat végzett Walter Neupert intézetében. 2002-től 2006-ig a Heidelbergi Egyetemen Michael Brunner munkacsoportjában dolgozott, itt kezdett a molekuláris óra vizsgálatával foglalkozni. Tanulmányútjáról visszatérve, 2007-ben az Élettani Intézetben önálló kutatócsoportot hozott létre egy EMBO/HHMI startup támogatás segítségével. Munkatársaival jelenleg is a cirkadián ritmus sejtbiológiai és fiziológiai-patofiziológiai aspektusait vizsgálja.