

**Kálmán Erika Doktori Konferencia**  
**2012**

**Magyar Tudományos Akadémia**  
**Természettudományi Kutatóközpont**  
**Mátraháza, 2012**

Kiadja:

MTA Természettudományi Kutatóközpont

1025 Budapest, Pusztaszeri út 59-67.

Web: <http://www.ttk.mta.hu>

E-mail: [ttk@ttk.mta.hu](mailto:ttk@ttk.mta.hu)

Felelős kiadó:

Dr. Szépvölgyi János főigazgató

Szerkesztő:

Tóth Ágnes

ISBN: 978-963-508-624-5

Nyomdai munkák:

Digitalpress Digitális Nyomda Kft.

1066 Budapest, Jókai utca 34.

## Tartalom

Előadók.....	5
Előadások összefoglalói.....	13
Program.....	190
Elnökök.....	196
Résztevők.....	197
Rövidítések jegyzéke.....	198



## Előadók

### **Agócs Emil**

MTA TTK MFA Fotonika Osztály, Ellipszometriai Laboratórium

[agocs.emil@ttk.mta.hu](mailto:agocs.emil@ttk.mta.hu)

### **Badari Andrea Cecília**

MTA TTK AKI Környezetkémiai és Katalízis Osztály

[badari.cecilia@ttk.mta.hu](mailto:badari.cecilia@ttk.mta.hu)

### **Bálint Szabolcs**

MTA TTK MFI Spektroszkópai Osztály

[balint.szabolcs@ttk.mta.hu](mailto:balint.szabolcs@ttk.mta.hu)

### **Berkes Barbara**

MTA TTK SZKI Organokatalízis és Szupramolekuláris Kémiai Osztály, Organokatalízis Laboratórium

[berkes.barbara@ttk.mta.hu](mailto:berkes.barbara@ttk.mta.hu)

### **Bobály Balázs**

MTA TTK SZKI Szerkezetkémiai Osztály, Tömegspektrometriai Laboratórium

[bobaly.balazs@ttk.mta.hu](mailto:bobaly.balazs@ttk.mta.hu)

### **Boros Zoltán**

BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

[boros.zoltan@mail.bme.hu](mailto:boros.zoltan@mail.bme.hu)

### **Büki Noémi**

MTA TTK KPI Kulturális Összehasonlító Pszichológiai Csoport

[buki.noemi@ttk.mta.hu](mailto:buki.noemi@ttk.mta.hu)

### **Dobi Zoltán**

MTA TTK SZKI Organokatalízis és Szupramolekuláris Kémiai Osztály, Organokatalízis Laboratórium

[dobizoltan@gmail.com](mailto:dobizoltan@gmail.com)

### **Domonkos Celesztina**

MTA TTK MFI Biokémiai Farmakológiai Osztály, Kémiai Farmakológiai Laboratórium

[domonkos.celesztina.diana@ttk.mta.hu](mailto:domonkos.celesztina.diana@ttk.mta.hu)

### **Elekes Fruzsina**

MTA TTK KPI Összehasonlító Viselkedéskutató Csoport

[elekes\\_fruzsina@hotmail.com](mailto:elekes_fruzsina@hotmail.com)

**Erdei Zsuzsa**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Biomembrán Laboratórium

[zsuzsa.erdei@biomembrane.hu](mailto:zsuzsa.erdei@biomembrane.hu)

**Farkas Mária**

MTA TTK AKI Környezetkémiai és Katalízis Osztály, Légekörkémiai Csoport

[farkas.maria@ttk.mta.hu](mailto:farkas.maria@ttk.mta.hu)

**Fazekas Péter**

MTA TTK AKI Strukturális és Funkcionális Anyagok Osztály

[fazekas.peter@ttk.mta.hu](mailto:fazekas.peter@ttk.mta.hu)

**Fegyverneki Dániel**

MTA TTK SZKI Organokatalízis és Szupramolekuláris Kémiai Osztály, Organokatalízis Laboratórium

[fegyverneki.daniel@ttk.mta.hu](mailto:fegyverneki.daniel@ttk.mta.hu)

**Fekete Anna**

MTA TTK EI Jelátviteli Laboratórium

[fekete.anna@ttk.mta.hu](mailto:fekete.anna@ttk.mta.hu)

**Fiáth Richárd**

MTA TTK KPI Összehasonlító Pszichofiziológiai Csoport

[fiath.richard@gmail.com](mailto:fiath.richard@gmail.com)

**Firkala Tamás**

MTA TTK AKI Megújuló és Tiszta Energia Osztály, Hidrogén Energia Laboratórium

[firkala.tamas@ttk.mta.hu](mailto:firkala.tamas@ttk.mta.hu)

**Fogarassy Zsolt**

MTA TTK MFA Vékonyrétegfizikai Osztály

[fogarassy.zsolt@ttk.mta.hu](mailto:fogarassy.zsolt@ttk.mta.hu)

**Füredi András**

MTA TTK EI Membránfehérje Munkacsoport

[andras.furedi@biomembrane.hu](mailto:andras.furedi@biomembrane.hu)

**Garami Linda**

MTA TTK KPI Fejlődés-pszichofiziológiai Csoport

[garami.linda@ttk.mta.hu](mailto:garami.linda@ttk.mta.hu)

**Gubán Dorottya**

MTA TTK AKI Megújuló és Tiszta Energia Osztály, Hidrogén Energia Laboratórium

[guban.dorottya@ttk.mta.hu](mailto:guban.dorottya@ttk.mta.hu)

**Harnos Szabolcs**

MTA TTK AKI Környezetkémia és Katalízis Osztály, Katalízis Csoport

[harnos.szabolcs@ttk.mta.hu](mailto:harnos.szabolcs@ttk.mta.hu)

**Hegyessy András**

MTA TTK AKI Környezetkémia és Katalízis Osztály, Katalízis Csoport

[hegyessy@gmail.com](mailto:hegyessy@gmail.com)

**Hegyi Zoltán**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Molekuláris Sejtbiológiai Laboratórium

[zoltan.hegyi@biomembrane.hu](mailto:zoltan.hegyi@biomembrane.hu)

**Hessz Dóra**

MTA TTK MFI Spektroszkópai Osztály, Lézerspektroszkópai Laboratórium

[hessz.dora@ttk.mta.hu](mailto:hessz.dora@ttk.mta.hu)

**Hirmondó Rita**

MTA TTK EI Genom metabolizmus és DNS hibajavítás Laboratórium

[hirmondo.rita@ttk.mta.hu](mailto:hirmondo.rita@ttk.mta.hu)

**Holczbauer Tamás**

MTA TTK SZKI Szerkezetkémiai Osztály, Röntgen Egykristály Laboratórium

[holczbauer.tamas@ttk.mta.hu](mailto:holczbauer.tamas@ttk.mta.hu)

**Homlok Renáta**

BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

[homlok.renata@wigner.bme.hu](mailto:homlok.renata@wigner.bme.hu)

**Horváth Dániel Vajk**

MTA TTK SZKI Organokatalízis és Szupramolekuláris Kémiai Osztály, Organokatalízis Laboratórium

[horvath.daniel.vajk@ttk.mta.hu](mailto:horvath.daniel.vajk@ttk.mta.hu)

**Horváth Domonkos**

MTA TTK KPI Összehasonlító Pszichofiziológiai Csoport

[horvath\\_doma@yahoo.co.uk](mailto:horvath_doma@yahoo.co.uk)

**Horváth Gergő**

MTA TTK SZKI Szerkezetkémiai Osztály, NMR Laboratórium

[horvath.gergo@ttk.mta.hu](mailto:horvath.gergo@ttk.mta.hu)

**Horváth Kata**

MTA TTK KPI Fejlődéslélektani Csoport

[h.kata16@gmail.com](mailto:h.kata16@gmail.com)

**Kádár Veronika**

MTA TTK EI Genom metabolizmus és DNS javítás Laboratórium

[gladiolusz@mail.com](mailto:gladiolusz@mail.com)

**Kasza György**

MTA TTK SZKI Polimer Kémiai Osztály, Polimer Kémiai Laboratórium

[kasza.gyorgy@tk.mta.hu](mailto:kasza.gyorgy@tk.mta.hu)

**Kecskés-Kovács Krisztina**

MTA TTK KPI Kísérleti Pszichológia Osztály, Kognitív Idegtudomány Csoport I.

[kecskes.kovacs.krisztina@tk.mta.hu](mailto:kecskes.kovacs.krisztina@tk.mta.hu)

**Kék Ildikó**

MTA TTK AKI Felületmódosítás és Nanoszerkezetek Osztály, Alkalmazott Elektrokémiai Laboratórium

[kek.ildiko@tk.mta.hu](mailto:kek.ildiko@tk.mta.hu)

**Kékesi Orsolya**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Molekuláris Idegtudományi Laboratórium

[kekesi.orsolya@tk.mta.hu](mailto:kekesi.orsolya@tk.mta.hu)

**Kolacsek Orsolya**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Biomembrán Laboratórium

[orsolya.kolacsek@biomembrane.hu](mailto:orsolya.kolacsek@biomembrane.hu)

**Koszarska Magdalena**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Biomembrán Laboratórium

[magdalena.koszarska@biomembrane.hu](mailto:magdalena.koszarska@biomembrane.hu)

**Könczöl László**

BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

[konczol@gmail.com](mailto:konczol@gmail.com)

**Kóvágó Pál**

MTA TTK KPI Narratív pszichológiai Csoport

[pal.kovago@gmail.com](mailto:pal.kovago@gmail.com)

**Magda Balázs**

MTA TTK MFI Biokémiai Farmakológiai Osztály, Metabolikus Gyógyszer-kölcsönhatások Laboratórium

[balazs.m1988@gmail.com](mailto:balazs.m1988@gmail.com)

**Magda Gábor Zsolt**

MTA TTK MFA Nanoszerkezetek Osztály

[magda.gabor.zsolt@gmail.com](mailto:magda.gabor.zsolt@gmail.com)



**Mizsei Réka**

MTA TTK SZKI Szerkezetkémiai Osztály, NMR Laboratórium

[mizsei.reka@ttk.mta.hu](mailto:mizsei.reka@ttk.mta.hu)

**Molnár Kinga**

BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Műanyag- és Gumiipari Laboratórium

[kimolnar@mail.bme.hu](mailto:kimolnar@mail.bme.hu)

**Nagy Tamás**

MTA TTK KPI Kulturális Összehasonlító Pszichológiai Csoport

[nagy.tamas@ttk.mta.hu](mailto:nagy.tamas@ttk.mta.hu)

**Nyeste Antal**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Biomembrán Laboratórium

[antal.nyeste@biomembrane.hu](mailto:antal.nyeste@biomembrane.hu)

**Oláh Katalin**

MTA TTK KPI Összehasonlító Viselkedéskutató Csoport

[olah.katalin@ttk.mta.hu](mailto:olah.katalin@ttk.mta.hu)

**Osváth Zsófia**

MTA TTK SZKI Polimer Kémiai Osztály, Polimer Kémiai Laboratórium

[osvath.zsofia@ttk.mta.hu](mailto:osvath.zsofia@ttk.mta.hu)

**Pál Ildikó Gabriella**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológia Osztály, Molekuláris Idegtudományi Laboratórium

[pal.ildiko@ttk.mta.hu](mailto:pal.ildiko@ttk.mta.hu)

**Pálmai Marcell**

MTA TTK MFI Biológiai Nanokémia Osztály, Szintézis Laboratórium

[palmi.marcell@ttk.mta.hu](mailto:palmi.marcell@ttk.mta.hu)

**Pataki Piroska**

MTA TTK AKI Polimerfizikai Osztály

[pataki.piroska@ttk.mta.hu](mailto:pataki.piroska@ttk.mta.hu)

**Patkó Dániel**

MTA TTK MFA Fotonika Osztály, Bioszenzorika Laboratórium

[patko@mfa.kfki.hu](mailto:patko@mfa.kfki.hu)

**Pomozi Viola**

MTA TTK EI Aktív transzport fehérjék Laboratórium

[pomozi.viola@ttk.mta.hu](mailto:pomozi.viola@ttk.mta.hu)

**Pressing Zsuzsanna**

MTA TTK KPI Kulturális Összehasonlító Pszichológiai Csoport

[pressing.zsuzsanna@ttk.mta.hu](mailto:pressing.zsuzsanna@ttk.mta.hu)

**Sarankó Hajnalka**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Biomembrán Laboratórium

[sarankoh@hegelab.org](mailto:sarankoh@hegelab.org)

**Scheer Ildikó**

MTA TTK EI Genom metabolizmus és javítás Csoport

[scheer.ildiko@ttk.mta.hu](mailto:scheer.ildiko@ttk.mta.hu)

**Sebestyén Nóra**

MTA TTK KPI Kulturális Összehasonlító Pszichológiai Csoport

[sebestyen.nora@ttk.mta.hu](mailto:sebestyen.nora@ttk.mta.hu)

**Sebestyén Zoltán**

MTA TTK AKI Megújuló és Tiszta Energia Osztály, Hőbomlási Folyamatok Csoport

[sebestyen.zoltan@ttk.mta.hu](mailto:sebestyen.zoltan@ttk.mta.hu)

**Soltész Amália**

MTA TTK SZKI Polimer Kémiai Osztály, Polimer Kémiai Laboratórium

[soltesz.amalia@ttk.mta.hu](mailto:soltesz.amalia@ttk.mta.hu)

**Söptei Balázs**

MTA TTK MFI Biológiai Nanokémia Osztály, Szintézis Laboratórium

[soptei.balazs@ttk.mta.hu](mailto:soptei.balazs@ttk.mta.hu)

**Sulykos István**

MTA TTK KPI Kísérleti Pszichológia Osztály, Kognitív Idegtudomány Kutatócsoport 1.

[sulykos.istvan@ttk.mta.hu](mailto:sulykos.istvan@ttk.mta.hu)

**Szabó Ákos**

MTA TTK SZKI Polimer Kémiai Osztály, Polimer Kémiai Laboratórium

[szabo.akos@ttk.mta.hu](mailto:szabo.akos@ttk.mta.hu)

**Szabó Judit Eszter**

MTA TTK EI Genom metabolizmus és DNS hibajavítás laboratórium

[szje@enzim.hu](mailto:szje@enzim.hu)

**Szabó Mónika**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Gyógyszertranszport és Toxicitás Laboratórium

[szabo.monika@ttk.mta.hu](mailto:szabo.monika@ttk.mta.hu)

**Szabó Péter**

Pannon Egyetem, Mérnöki Kar

[xysma@msn.com](mailto:xysma@msn.com)

**Szabó Tamás**

MTA TTK AKI Határfelületek és Felületmódosítás Osztály

[szabo.84.tamas@ttk.mta.hu](mailto:szabo.84.tamas@ttk.mta.hu)

**Szebenyi Kornélia**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Biomembrán Laboratórium

[kornelia.szebenyi@biomembrane.hu](mailto:kornelia.szebenyi@biomembrane.hu)

**Szijaártó Gábor**

MTA TTK AKI Megújuló és Tiszta Energia Osztály, Hidrogén Energia Laboratórium

[szijjarto.gabor@ttk.mta.hu](mailto:szijjarto.gabor@ttk.mta.hu)

**Szijaártóné Majrik Katalin**

MTA TTK AKI Megújuló és Tiszta Energia Osztály, Hidrogén Energia Laboratórium

[majrik.katalin@ttk.mta.hu](mailto:majrik.katalin@ttk.mta.hu)

**Szilvási Tibor**

BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

[szilvasitibor@ch.bme.hu](mailto:szilvasitibor@ch.bme.hu)

**Szívós János**

MTA TTK MFA Vékonyréteg-fizika Osztály

[szivos.janos@ttk.mta.hu](mailto:szivos.janos@ttk.mta.hu)

**Tóth Brigitta**

MTA TTK KPI Pszichofiziológiai Osztály

[toth.brigitta@ttk.mta.hu](mailto:toth.brigitta@ttk.mta.hu)

**Tóth Emília**

MTA TTK KPI Összehasonlító Pszichofiziológiai Csoport

[toth.ailime@gmail.com](mailto:toth.ailime@gmail.com)

**Tóth Eszter**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Biomembrán Laboratórium

[t.eszter@gmail.com](mailto:t.eszter@gmail.com)

**Tóth Eszter**

MTA TTK SZKI Tömegspektrometriai Laboratórium

[esztertoth87@gmail.com](mailto:esztertoth87@gmail.com)

**Tóth Katalin**

MTA TTK MFI Biokémiai Farmakológiai Osztály, Metabolikus Gyógyszer-kölcsönhatások  
Laboratórium

[toth.katalin@ttk.mta.hu](mailto:toth.katalin@ttk.mta.hu)

**Tóth Szilárd**

MTA TTK EI Membránfehérje Munkacsoport

[szilard.toth@biomembrane.hu](mailto:szilard.toth@biomembrane.hu)

**Török György**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Molekuláris Sejtbiológia Laboratórium

[gyorgy.torok@biomembrane.hu](mailto:gyorgy.torok@biomembrane.hu)

**Varga Karolina**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Biomembrán Laboratórium

[varga.kara@biomembrane.hu](mailto:varga.kara@biomembrane.hu)

**Vófély Gergő**

MTA TTK MFI Funkcionális Farmakológiai Osztály, Biomembrán Laboratórium

[gergo.vofely@biomembrane.hu](mailto:gergo.vofely@biomembrane.hu)

**Zügner Gábor László**

MTA TTK AKI Környeztkémiai és Katalízis Osztály, Légekörkémiai Csoport

[zugner.gabor.laszlo@ttk.mta.hu](mailto:zugner.gabor.laszlo@ttk.mta.hu)

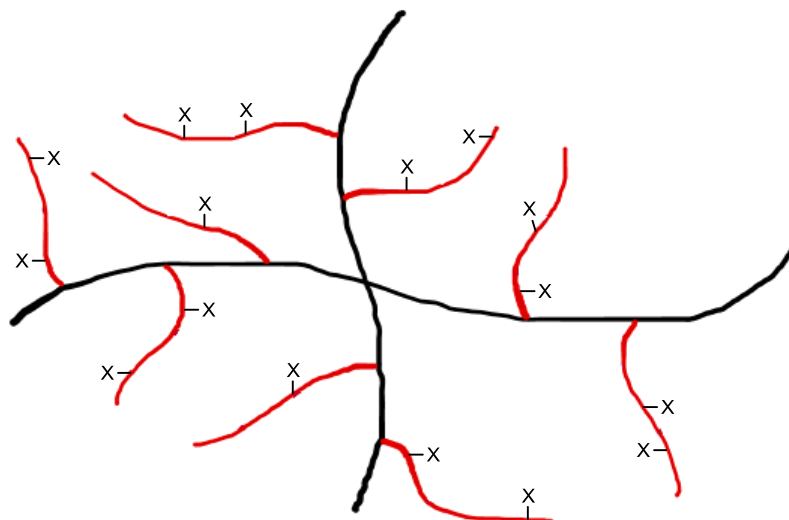
## **Előadások összefoglalói**

# MULTIFUNKCIÓS OJTÁSOS CSILLAG KOPOLIMEREK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS FELHASZNÁLÁSA

Soltész Amália

Célul tűztük ki olyan csillag polimer alapú ojtásos makromolekulák előállítását, melyeket nagy funkciós csoportszám jellemez. Ehhez az atomátadásos gyökös polimerizációs (ATRP) eljárást választottuk, melynek alkalmazása során a megfelelő reakciókörülmények kiválasztásával elérhető, hogy a polimerek szerkezete és összetétele jól tervezhető legyen.

Munkánk során első lépésként metil-metakrilát és 2-hidroxietil-metakrilát kopolimerizációjával csillag polimereket állítottunk elő különböző kísérleti körülmények között. Az előállított makromolekulák hidroxilcsoportjainak átalakításával lehetőség nyílik arra, hogy különféle funkciós csoportokat építsünk be a polimerbe. Észteresítési reakcióval egyrészt  $\alpha$ -bróm-izobutiril csoportokat alakítottunk ki a makromolekulában, ezáltal makroiniciátort nyerve; másrészt pedig metakrilóil-csoport bevitelével nagyszámú kettős kötést tartalmazó polimer nanorészecskéket hoztunk létre. Igazoltuk, hogy az előállított makroiniciátor felhasználásával sikeresen szintetizálható ojtásos csillag kopolimer (1. ábra). Ezen makromolekulákban a funkciós csoportok száma nagyobb, mint a kiindulási csillag polimerben.



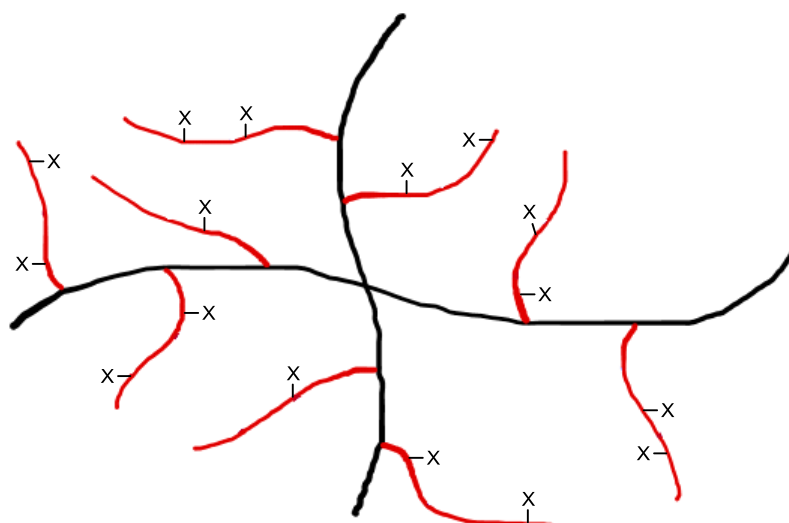
**1. ábra** Multifunkciós ojtásos csillag kopolimer sematikus ábrája (X: funkciós csoportokat jelöl)

## SYNTHESIS AND UTILIZATION OF MULTIFUNCTIONAL STAR COPOLYMERS

Amália Soltész

Our aim was to synthesize multifunctional graft copolymers with star polymer cores. Atom transfer radical polymerization (ATRP), which allows preparation of macromolecules with well-defined structure and composition by use of appropriate reaction conditions, was used to prepare these unique macromolecular nanoparticles.

In the first step, star polymers were synthesized via copolymerization of methyl methacrylate and 2-hydroxyethyl methacrylate using different reaction conditions. The hydroxyl groups in the synthesized macromolecules can be utilized to generate polymers with various functional groups. Via esterification, macroinitiators or vinyl group containing polymer nanoparticles can be prepared. It was confirmed that grafted star copolymers were obtained by subsequent use of the macroinitiator (Fig. 1). These macromolecules possess more functional groups than the original star polymers.



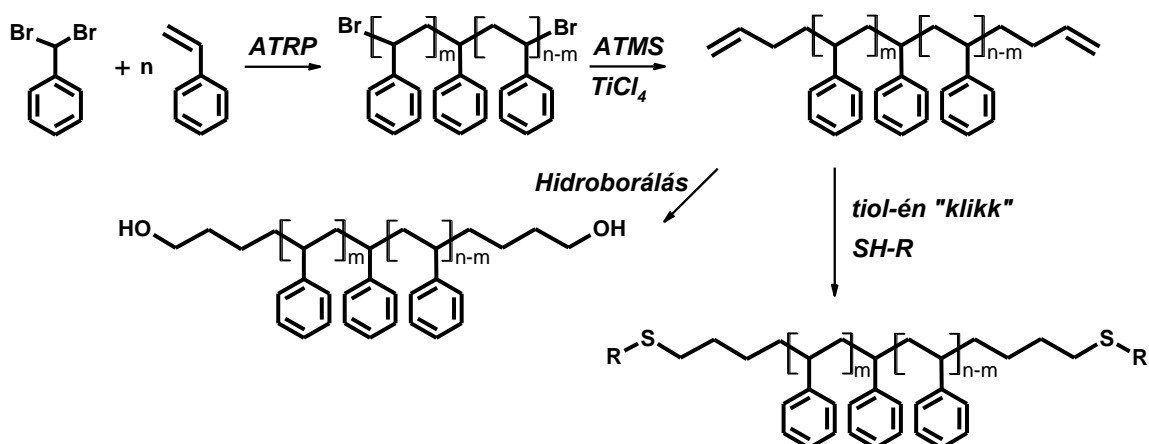
**Figure 1** Multifunctional star-like graft copolymer (X: functional group)

## LINEÁRIS ÉS HIPERELÁGAZÁSOS FUNKCIÓS POLIMEREK SZINTÉZISE

Kasza György, Iván Béla

Napjainkban egyre inkább előtérbe kerülnek a jól definiált szerkezettel és funkcionalitással rendelkező polimerek.

Munkánk során két eltérő polimer funkcionalizását tanulmányoztuk. Vizsgáltuk az atomátadásos gyökös polimerizációval (ATRP) előállított bróm-telekelikus polisztirol láncvégeinek átalakítását. Az ATRP-vel előállított polisztirolból sikeresen állítottunk elő allil-telekelikus polisztirolt karbokationos polimerizációs körülmények között. Tanulmányoztuk a láncvégi allil-csoportok különböző reakciókkal történő átalakítását, mellyel célunk volt hidroxil-, karboxil- és amin-telekelikus polisztirol előállítása. A polisztirol láncvégmódosításának sémája az 1. ábrán látható. Eredményeink alapján kijelenthető, hogy sikeresen előállítottunk hidroxil-telekelikus polisztirolt hidroborálást követő oxidációval, illetve mindhárom funkciós csoportot kialakítottuk a polimer láncvégeken tiol-én "klikk" reakcióval.



1. ábra Telekelikus polisztirol szintézisének és láncvégmódosításának sémája

A másik általunk vizsgált polimer a hiperelágazásos poliglicerol (HbPG), mely a már a gyógyászatban elterjedt poli(etilén-glikol) elágazó struktúrájú analógja. Amellett, hogy a nagyszámú láncmenti és láncvégi hidroxilcsoport miatt jó a vízoldhatósága, korábbi kutatások igazolták, hogy a HbPG biokompatibilis és az oligo-glicerol már az FDA által engedélyezett anyag. Ezek alapján a megfelelően funkcionalizált HbPG alkalmas lehet hordozók és szenzorok előállítására és alkalmazására biológiai rendszerekben. Munkánk során célunk volt szűk molekulatömeg-eloszlású mono-allil-funkciós HbPG szintézise, melynek kvantitatív átalakításával jól definiált konjugációs reakciókban alkalmazható funkciós csoporttal rendelkező HbPG-t nyerhetünk.

Eredményeink alapján kijelenthető, hogy a kettős kötés ozonolízisével sikeresen előállítottunk mono-aldehyd-funkciós HbPG-t, valamint tiol-én "klikk" reakciókkal amin-, illetve karboxilcsoporttal rendelkező hiperelágazásos makromolekuláris nanorészecskéket.

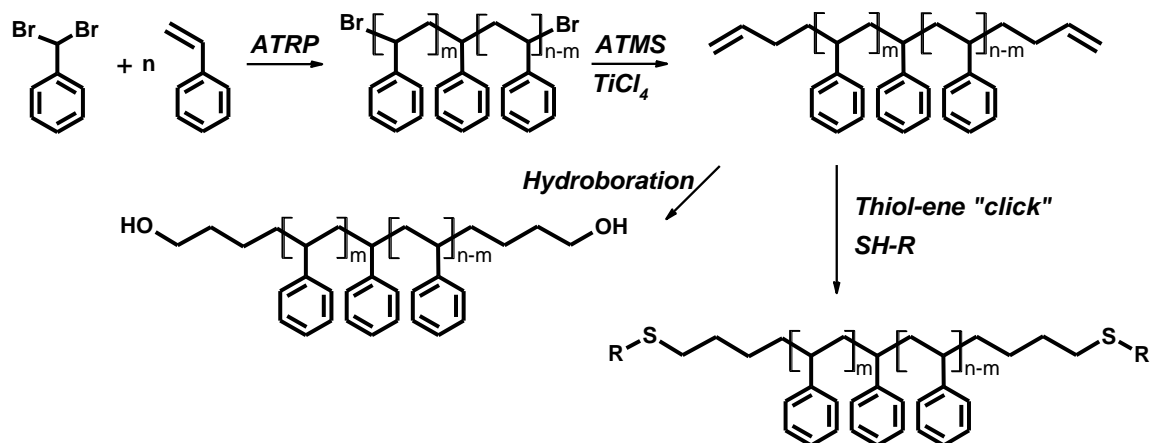


## SYNTHESIS OF LINEAR AND HYPERBRANCHED FUNCTIONAL POLYMERS

György Kasza, Béla Iván

Nowadays, significant attention is paid to the production of polymers with well-defined topology and functionality.

In our work we have studied the functionalization of two different polymers. We investigated the transformation of chain-end of bromo-telechelic polystyrene, which was synthesized by atom transfer radical polymerization (ATRP) of styrene. The allyl-telechelic polystyrene was successfully synthesized by carbocationic allylation. We studied the transformation of allyl chain-end with different reactions. Our aim was to produce hydroxyl, carboxyl and amine telechelic polystyrenes. The scheme of chain-end modifications of polystyrene is shown in Fig. 1. Our results indicate that hydroxyl-telechelic polystyrene was successfully produced by hydroboration followed by oxidation, and we created all the other functional groups on the polymer chain-end by thiol-ene "click" reactions.



**Figure 1** The scheme of chain-end modifications of polystyrene

The other polymer studied by us is hyperbranched polyglycerol (HbPG), which is the branched analogue of the poly(ethylene glycol) uses in widespread already in medical applications. In addition to the high water solubility, previous studies have shown that HbPG is biocompatible and oligoglycerol has been approved by the FDA. Based on these, the properly functionalized HbPG may be suitable for production of carriers and sensors, and for application in biological systems. Our aim was the synthesis of mono-allyl functional HbPG with narrow molecular weight distribution, and quantitative transformation of the allyl-group to well-defined functional groups which are applicable in conjugation reactions.

Our results indicate that the ozonolysis of the double bond successfully results in mono-aldehyde functional HbPG. Mono-amine and mono-carboxylic functional HbPG were obtained by thiol-ene "click" reactions.

## **POLI(N-IZOPROPIL-AKRILAMID) ALAPÚ HIBRID POLIMEREK ÉS GÉLEK**

Osváth Zsófia, Iván Béla

Az utóbbi évtizedben jelentősen megnőtt az érdeklődés az úgynevezett adaptív (intelligens) polimerek iránt. Ezek az anyagok bizonyos hatásokra képesek egyértelmű, gyors, reverzibilis és nem lineáris választ adni, melynek során alapvető tulajdonságaik változnak meg. Ezt a polimer kémiában már jól ismert jelenséget eddig főként csak szerves anyagok felhasználásával érték el. Ezen anyagok azonban csekély mechanikai szilárdággal és stabilitással rendelkeznek.

Munkánk során szerves és szervetlen komponenseket is tartalmazó hibrid polimereket és géleket kísérletünk meg létrehozni úgy, hogy az adaptív tulajdonságok megmaradjanak, és mechanikailag stabilabb anyaghoz jussunk. Első lépésben olyan poli(N-izopropil-akrilamid)ot állítottunk elő láncátadásos gyökös polimerizációval, amely trimetoxi-szilil végcsoportot tartalmaz. Ezt a prekuzort szol-gél módszerrel úgy alakítottuk tovább, hogy egy szervetlen maggal rendelkező polimerhez jussunk. Olyan makromolekuláris anyagot is előállítottunk, amelyben a trimetoxi-szilil csoportok a polimer lánc mentén helyezkednek el. Ezen anyagokat szintén szol-gél módszerrel alakítottuk tovább, hogy végül szerves és szervetlen részekből felépülő géleket kapjunk.

Az így elkészített polimereknek NMR-spektroszkópiával vizsgáltuk a szerkezetét és képződésük kinetikáját, viszkozitás mérésével következtettünk a molekulatömegek változására, termogravimetriával vizsgáltuk a hőállóságát majd UV-spektroszkópiával és dinamikus fényszóródásméréssel meghatároztuk az alsó kritikus szételegyedési hőmérsékletüket. A polimerekből szol-gél technikával létrehozott géleknek a fent említett vizsgálati módszereken kívül különböző oldatokban meghatároztuk a duzzadását, modulusz mérésével elemeztük a mechanikai tulajdonságait és UV-spektroszkópiával a különböző indikátor oldatok felvételét és leadását.

## **POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) BASED HYBRID POLYMERS AND GELS**

Zsófia Osváth, Béla Iván

There has been significantly increased interest in adaptive (smart) polymers in the last decade. These materials are able to react to some effects by rapid, reversible and non-linear answer via changing some of their basic properties. This well-known phenomenon in polymer chemistry has mainly been achieved by using exclusively organic materials. However, these materials have low mechanical strength and stability.

In our work, we tried to synthesize hybrid polymer gels which contain organic and inorganic components attempting to create a way to retain the adaptive properties with increased mechanical stability. In the first step, poly(N-isopropylacrylamide) was synthesized by chain transfer radical polymerization which yields trimethoxysilyl endgroup. This precursor has been further transformed by sol-gel method to get polymers with inorganic core. Macromolecular materials containing pendant trimethoxy-silyl groups were also synthesized. These substances were also subjected to a sol-gel process, and finally gels with chemically interconnected organic and inorganic components were obtained.

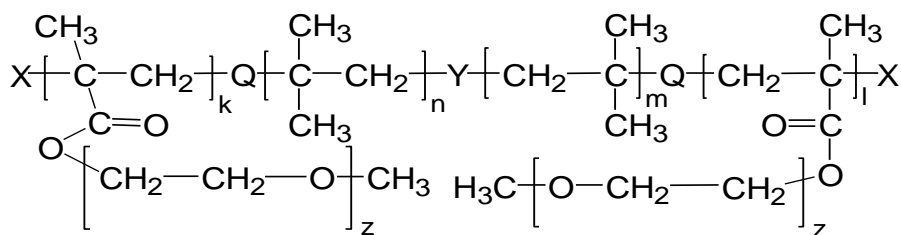
The resulting polymers were analyzed by variety of techniques including by NMR and UV spectroscopies, viscosity measurements, thermogravimetry and dynamic light scattering. The latter was utilized to determine the lower critical solution temperature. The swelling behavior of the hybrid gels prepared by the sol-gel technique in various solvents, their mechanical properties and interaction with different indicator solutions were also investigated.

# POLIIZOBUTILÉN ÉS POLI(POLI(ETILÉN-GLIKOL)-METAKRILÁT) ALAPÚ AMFIFIL MAKROMOLEKULÁK ELŐÁLLÍTÁSA

Szabó Ákos\*, Iván Béla

Az amfifil polimer szerkezetek azon anyagok közé tartoznak, amelyeknek nagy szerepe lehet a XXI. századi technológiai fejlődésben. Ezen polimerek sokoldalúsága, ami a makromolekuláris összetevők különleges tulajdonságaiból adódik, speciális viselkedést mutató anyagi rendszerek, többek között intelligens anyagok előállítására is lehetőséget nyújt.

A korábbi évek során poliizobutilén és poli(poli(etilén-glikol)-metakrilát) szegmenseken alapuló triblokk-kopolimereket (1. ábra), amfifil kotérhálókat, illetve egyéb makromolekuláris rendszereket állítottunk elő, és ezek alapvető tulajdonságait tanulmányoztuk. Munkánk jelen fázisában kísérletet tettünk többek között bázikus csoportot tartalmazó komonomer beépítésére a makromolekuláris rendszerbe, és vizsgáltuk a tulajdonságok változását.



*1. ábra A poli(poli(etilén-glikol)-metakrilát)-poliizobutilén triblokk-kopolimer*

\*ELTE Kémiai Intézet

## IRODALOMJEGYZÉK

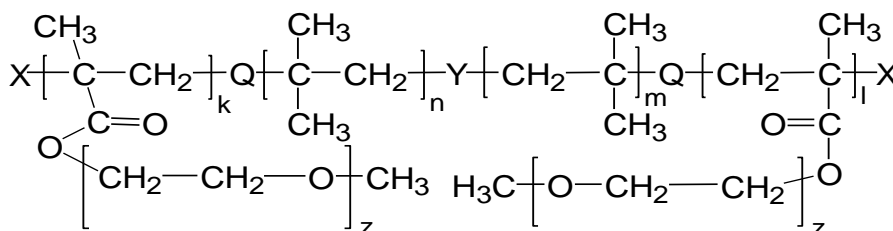
1. Lutz J-F: Polymerization of oligo(ethylene glycol) (meth)acrylates: Toward new generations of smart biocompatible materials  
JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, PART A: POLYMER CHEMISTRY, 46: 3459-3470 (2008)

# SYNTHESIS OF AMPHIPHILIC MACROMOLECULES BASED ON POLYISOBUTYLENE AND POLY(POLY(ETHYLENE GLYCOL) METHACRYLATE)

Ákos Szabó\*, Béla Iván

Amphiphilic polymers belong to a class of unique materials, which are foreseen to play an important role in the technological development in 21st century since these novel macromolecules possess special properties which can be utilized for a variety of advanced applications including intelligent materials.

During our investigations, amphiphilic triblock copolymers (Fig. 1), amphiphilic conetworks and other new macromolecular structures containing biocompatible polyisobutylene and poly(poly(ethylene glycol) methacrylate) segments were previously synthesized and their basic properties were studied. Currently, we are attempting to build some comonomer units with a basic functional group in these polymers and examine the effect of the structural change on the behaviour of these macromolecular systems.



**Figure 1** Poly(poly(ethylene glycol) methacrylate)-polyisobutylene triblock copolymer

\*Eötvös Loránd University, Institute of Chemistry

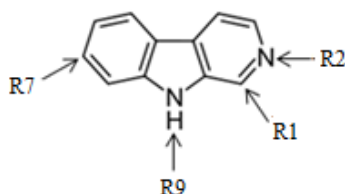
## REFERENCES

1. Lutz J-F: Polymerization of oligo(ethylene glycol) (meth)acrylates: Toward new generations of smart biocompatible materials  
JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, PART A: POLYMER CHEMISTRY, 46: 3459-3470 (2008)

# β-KARBOLIN SZÁRMAZÉKOK SZÉRUMFEHÉRJE KÖTŐDÉSÉNEK VIZSGÁLATA

Domonkos Celesztina

A tradicionális távol-keleti gyógyászatban alkalmazott gyógynövényekből, mohákból, tengeri szivacsokból és zsákállatokból, számos kedvező biológiai tulajdonsággal rendelkező, telített és telítetlen triciklusos gyűrűrendszerű β-karbolin származékot izoláltak [1].



1. ábra A β-karbolin váz és gyakori szubsztitúciós helyei

Ezen anyagok központi idegrendszerre gyakorolt nyugtató, görcsoldó és szorongáscsökkentő hatása már jól ismert (affinitás benzodiazepin és szerotonin receptorhoz) [1,2], míg az újabb kutatások fókuszában a vírus (HIV és Herpes simplex), tumor (máj és emlő) és parazita (malária) ellenes hatás vizsgálata áll [1,3,4]. A vérben a gyógyszermolekulák szállítását elsősorban a humán szérumalbumin (HSA) és az  $\alpha_1$ -savas glikoprotein (AGP) végzik. A fehérjék és a hatóanyag között létrejövő kölcsönhatás erőssége határozza meg a gyógyszer biológiai hatásért felelős szabad koncentrációját a vérben, ezáltal befolyásolja az alkalmazott terápiás dózist. Az AGP egy heterogén, pozitív akut-fázis fehérje, melynek koncentrációja a fent említett patofiziológiás körülmények között jelentősen megnövekedhet, valamint genetikai variánsainak aránya is módosulhat.

Néhány β-karbolin származék HSA kötődése már ismeretes [5], de AGP-hez való affinitásukról még nincs információ. Kutatásunk célja, természetes és szintetikus β-karbolin analógok (Servier Gyógyászati Vegytani Kutatóintézet Zrt., Dr. Kotschy András) HSA és AGP kötődésének vizsgálata, szerkezet-hatás összefüggések feltérképezése, valamint az esetleges szelektivitás tanulmányozása szeparált AGP genetikai variánsokon. A méréseket fluoreszcencia spektroszkópia, HSA-affinitás kromatográfia és kapilláris elektroforézis technikák segítségével végezzük.

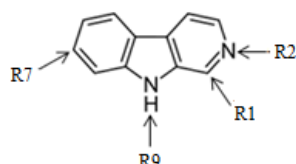
## IRODALOMJEGYZÉK

1. Cao R, Peng W, Wang Z, Xu A: β-Carboline alkaloids: Biochemical and pharmacological functions  
CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, 14: 479-500 (2007)
2. Grella B, Dukat M, Young R, Teitler M, Herrick-Davis K, Gauthier CB, Glennon RA: Investigation of hallucinogenic and related β-carbolines  
DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE, 50: 99-107 (1998)
3. Li S-F, Zhang a Y, Li Y, Li X-R, Kong L-M a, Tan C-J, Li S-L, Di Y-T, He H-P, Hao X-J: β-Carboline alkaloids from the leaves of Trigonostemon lii Y.T. Chang  
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 22: 2296-2299 (2012)
4. Chan, S. T., Pearce, A. N., Page, M. J., Kaiser, M., Copp, B. R: Antimalarial β-carbolines from the New Zealand Ascidian Pseudodistoma opacum  
JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, 74: 1972-1979 (2011)
5. Chakrabarty A, Mallick A, Haldar B, Das P, Chattopadhyay N: Binding interaction of a biological photosensitizer with serum albumins: A biophysical study  
BIOMACROMOLECULES, 8: 920-927 (2007)

# SERUM PROTEIN BINDING STUDY OF $\beta$ -CARBOLINE DERIVATIVES

Celesztina Domonkos

$\beta$ -Carboline alkaloids with saturated and unsaturated tricyclic ring system with many favorable biological properties were isolated from various herbs, bryozoans, sponges and tunicates, used in the far eastern traditional medicine [1].



*Figure 1. The skeleton of  $\beta$ -carboline and sites of frequent substitution*

Sedative, antispasmodic and anxiolytic effects of these alkaloids for the central nervous system are already well-known (affinity for benzodiazepine and 5-hydroxytryptamine receptors) [1,2], while recent research focuses on the investigation of their antiviral (HIV and Herpes simplex), antitumor (liver and breast) and antiparasitic activities (malaria) [1,3,4]. In the circulatory system, human serum albumin (HSA) and  $\alpha_1$ -acid glycoprotein (AGP) are the two main drug-carrying proteins. The strength of the binding interactions between the proteins and the agent defines the concentration of free drug in the blood which is responsible for its biological action, thus affecting the applied therapeutic dose. AGP is a heterogeneous, positive acute-phase component, the concentration of which can significantly increase under the above-mentioned pathophysiological conditions, and the ratio of its genetic variants can also change.

Binding characteristics of some  $\beta$ -carboline derivatives to HSA have already been studied [5], but information about their affinity for AGP is missing. The main goal of our research is the investigation of the binding of some natural and synthetic  $\beta$ -carboline derivatives (Servier Research Institute of Medicinal Chemistry, Dr. András Kotschy) to AGP and HSA, establishing structure-activity relationships, as well as examining their potential selectivity on separated AGP genetic variants. In the binding studies we apply fluorescence spectroscopy, HSA-affinity chromatography and capillary electrophoresis techniques.

## REFERENCES

1. Cao R, Peng W, Wang Z, Xu A:  $\beta$ -Carboline alkaloids: Biochemical and pharmacological functions  
CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, 14: 479-500 (2007)
2. Grella B, Dukat M, Young R, Teitler M, Herrick-Davis K, Gauthier CB, Glennon RA: Investigation of hallucinogenic and related  $\beta$ -carbolines  
DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE, 50: 99-107 (1998)
3. Li S-F, Zhang a Y, Li Y, Li X-R, Kong L-M a, Tan C-J, Li S-L, Di Y-T, He H-P, Hao X-J:  $\beta$ -Carboline alkaloids from the leaves of *Trigonostemon lii* Y.T. Chang  
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 22: 2296-2299 (2012)
4. Chan, S. T., Pearce, A. N., Page, M. J., Kaiser, M., Copp, B. R: Antimalarial  $\beta$ -carbolines from the New Zealand Ascidian *Pseudodistoma opacum*  
JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, 74: 1972-1979 (2011)
5. Chakrabarty A, Mallick A, Halder B, Das P, Chattopadhyay N: Binding interaction of a biological photosensitizer with serum albumins: A biophysical study  
BIOMACROMOLECULES, 8: 920-927 (2007)

## KLOZAPIN VÉRSZINT ALAKULÁSA A CYP3A STÁTUSZ FÜGGVÉNYÉBEN

Tóth Katalin, Temesvári Manna, Szabó Pál, Csukly Gábor\*, Bulucz Judit\*, Filipovits Dóra\*,  
Bitter István\*, Monostory Katalin

A szkizofrénia előfordulása 1% körüli a teljes lakosság körében. A terápiás protokoll szerint a betegek kezelése kötelezően antipszichotikumok alkalmazásával történik. Az első generációs szerek, mint a klorpromazin bár hatékonyak bizonyultak, súlyos mellékhatásokat (extrapiramidális mozgászavarokat, EP) is okoztak. A ma már elterjedten használt második generációs készítmények legnagyobb előnye, hogy nem, vagy kevéssé okoznak EP tüneteket. A szkizofréniával kezelt betegek kb. 1/3-a terápia rezisztens, kezelésükben kimutatottam a klozapin a leghatékonyabb. Viszont a klozapin alkalmazása is olyan súlyos mellékhatásokkal járhat, mint az agranulocitózis (leukociták számának csökkenése, illetve teljes eltűnése), ezért lényeges lenne a szérumszint folyamatos monitorozása.

Irodalmi adatok alapján a klozapin metabolizmusában két CYP enzim, a CYP3A4 és a CYP1A2 vesz részt. Az *in vitro* gátlásvizsgálat során, amelyet humán máj mikroszómával, különböző CYP szelektív gátlószerek jelenlétében végeztünk, az említett enzimeken kívül a CYP2D6 enzim is hozzájárult a klozapin lebontásához. A metabolitok képződését HPLC-MS/MS technikával követtük. Két metabolitot azonosítottunk, a klozapin N-oxidot, és a nor-klozapint, melyek közül az utóbbi farmakológiailag aktív vegyület. A klozapin metabolizmusát katalizáló CYP enzimek genetikai polimorfizmusa nagyban befolyásolhatja a betegeknél kialakuló vérszintet. A CYP genotípusok és a mellékhatások (illetve a klinikai válasz elmaradása) közötti korreláció azonban a legjobb esetben is csak mérsékelt. Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a CYP fenotípus (gén expressziója) nagy mértékben meghatározza a páciensek aktuális gyógyszer metabolizáló képességét. Így a CYP expresszió (CYP-fenotipizálás) és a hibás CYP gének (CYP-genotipizálás) együttes meghatározása pontosabb képet adhat a betegek gyógyszer-lebontó képességéről és elősegítheti a személyre szabott terápia kialakítását.

A CYP3A4 a klozapin metabolizmusában szerepet játszó enzimek egyike, a nor-klozapinná való lebomlás egyetlen útja. Jelen klinikai vizsgálatban a klozapinnal kezelt szkizofréniás betegeknél PCR technikával meghatároztuk a CYP3A5, CYP2D6 genotípusokat, valamint a CYP3A4 és a CYP1A2 enzimek expresszióját a fehérvérsejtekben, a klozapin szérumszinteket HPLC-MS/MS módszerrel detektáltuk. A CYP3A4 kifejeződése és a klozapin egységnyi dózisa és testsúly kilogrammra vetített szérum koncentrációja között összefüggést találtunk. Az eredmények még további megerősítést igényelnek, mivel egy kisebb mintaszámú csoport (n=21) vizsgálatán alapulnak (átlagos testtömeg= 82.2kg (SD=18.2), átlagos klozapin dózis = 263mg (SD=206)).

*Készült az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap (GOP-1.1.1-09/1-2009-0001, GOP-1.3.1-11/B-2011-0042) társfinanszírozásával.*

\*Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika



## ESTIMATION OF CLOZAPINE SERUM CONCENTRATION ON THE BASIS OF CYP3A STATUS

Katalin Tóth, Manna Temesvári, Pál Szabó, Gábor Csukly\*, Judit Bulucz\*, Dóra Filipovits\*,  
István Bitter\*, Katalin Monostory

The incidence of schizophrenia in Hungary is approximately 1% in the total population. The current therapeutic protocol includes mandatory antipsychotic drug treatment for patients. First generation antipsychotics like chlorpromazine proved to be fairly effective, but can cause serious side effects, primarily extrapyramidal (EP) symptoms. The main advantages of the second generation drugs in widespread use today are the generally milder or non-existent EP side effects. Nearly one third of the patients treated for schizophrenia are resistant to most antipsychotics, but one of the second generation antipsychotics, clozapine was proven to be the most effective treatment available to this group. In some rare cases however, clozapine treatment can lead to serious side effects like agranulocytosis (severe and dangerous reduction in the number of leukocytes), thus monitoring of clozapine serum levels is strongly recommended by the present medical directive.

According to the literature clozapine is metabolized mainly by two enzymes, CYP3A4 and CYP1A2. During *in vitro* enzyme-inhibition experiments carried out in human liver microsomes in the presence of various CYP selective inhibitors, CYP2D6 was also found to have a role in clozapine metabolism. The structure of metabolites was determined by HPLC-MS/MS, and identified as clozapine N-oxide and norclozapine, the latter being the pharmacologically active product. The genetic polymorphism of CYP enzymes responsible for clozapine metabolism can greatly influence the serum concentration levels in patients. However, the correlation between CYP genotypes and side effects (or the lack of clinical response) is only moderate. This may be due to the fact that CYP phenotype (gene expression) is one of the main factors affecting the current drug metabolizing capacity of patients. Therefore CYP expression profiling (CYP fenotyping) and screening for mutant CYP genes (CYP genotyping) together would give more detailed information on the ability of patients to metabolize certain drugs, and could be a great step toward personalized medication of patients suffering from schizophrenia.

CYP3A4 is one of the main enzymes in clozapine metabolism, and the only one in the norclozapine pathway. The current clinical trial investigates patients' CYP3A5 and CYP2D6 genotypes, and the expression levels of CYP3A4 and CYP1A2 enzymes by PCR and Q-PCR, and clozapine serum levels by HPLC-MS/MS. Although strong correlation was found between CYP3A4 expression and the normalized clozapine serum concentrations (normalized to body weight and clozapine dose) The preliminary results are derived from a relatively small sample set (n=21 avg. bodyweight= 82.2kg (SD=18.2), avg. clozapine dose = 263mg (SD=206).

*This study was funded by the European Union and co-funded by the European Regional Development Fund (GOP-1.1.1-09/1-2009-0001, GOP-1.3.1-11/B-2011-0042 )*

\* Semmelweis University, Department of Psychiatry and Psychotherapy

## VALPROÁT ÉS METABOLITJAI VÉRSZINTJÉNEK MEGHATÁROZÁSA HPLC-MS/MS TECHNIKÁVAL

Magda Balázs, Tóth Katalin, Temesvári Manna, Monostory Katalin, Szabó Pál

Az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség, ma már jól kezelhető, a betegek 70-75%-a előbb vagy utóbb rohammentessé válik a megfelelő antiepileptikumok hatására. Az epilepszia kezelése során általában elsőként választott szer a valproát, egy egyszerű karbonsav, metabolizmusa során több ponton hidroxileződik (3-, 4-, 5-hidroxi-valproát képződik), valamint kettős kötés alakulhat ki 2-én, illetve 4-én-valproát képződése közben.

A folyadékkromatográfiával kapcsolt tandem tömegspektrometria alkalmas az anyavegyület mellett a metabolitok mennyiségének párhuzamos meghatározására. A módszeroptimalás általában az anyavegyület optimalálásával kezdődik. Ekkor a rendszer automatikusan kiválasztja az optimális feszültségeket, hogy a legintenzívebb anyaiiont kapjuk. Ezt követően az anyaiion fragmentálásával meghatározásra kerülnek a mennyiségi meghatározáshoz szükséges legintenzívebb fragmentumok is. Hasonló eljárást kell alkalmazni a metabolitok esetében is, hogy teljes legyen a módszer.

Az esetek jelentős részében a fent leírt protokoll működik. A valproát esetében azonban nem sikerült fragmentációt elérni sem automata, sem manuális optimalással. A mennyiségi meghatározáshoz így kénytelenek voltunk az ún. pszeudo-MRM módszert alkalmazni. Ekkor mindkét kvadrupol az anyaiion tömegére van beállítva, és fragmentáció nélkül jutnak az ionok a detektorba. Pszeudo-MRM módszert alkalmazva a metabolitok és az anyavegyület egyszerre mérhető. A kapott módszert sikeresen alkalmaztuk betegek vérszintjének meghatározása során.

## QUANTIFICATION OF VAPROATE AND ITS METABOLITES IN HUMAN PLASMA USING HPLC-MS/MS

Balázs Magda, Katalin Tóth, Manna Temesvári, Katalin Monostory, Pál Szabó

Epilepsy is one of the most common neurological disorder, which now can be treated well. Sooner or later 70-75% of the patients do not suffer from seizures, due to the appropriate antiepileptic drugs. Valproate – a simple carboxylic acid – is usually the first choice of drug in the treatment of epilepsy. During metabolism it can be hydroxylated in several ways (3-, 4-, 5-hydroxy-valproate is formed), and double bond may occur during the formation of 2-ene-valproate or 4-ene-valproate.

Liquid chromatography coupled tandem mass spectrometry is suitable for the quantification of the metabolites beside the parent compound. The optimization method usually starts with the parent compound optimization. In this case, the system automatically selects the optimal voltages to get the most intense parent ion. The most intense fragment ions for the quantification are defined by the fragmentation of the parent ion. To complete the method, a similar procedure is used for the metabolites.

In most cases, the described protocol works. During measurements of valproate, we could not induce reasonable fragmentation of the compound either automatic or manual optimization. Therefore the pseudo-MRM method gave the best result for the quantification. In this case, both quadrupole is set to the mass of the parent ion, and the ions are getting into the detector without fragmentation. Using pseudo-MRM method, parent compound and metabolites can be measured simultaneously. The method was successfully applied to determination of therapeutic blood levels.

## A GLIÁLIS GAMMA-AMINO VAJSAV CSÖKKENTI A NEURONÁLIS HIPERAKTIVÁCIÓT

Kékesi Orsolya, Nyitrai Gabriella, Szabó Pál, Fiáth Richárd, Ulbert István,

Kardos Julianna, Héja László

A neuronális aktivitás szabályozásában fontos szerepet játszanak a glutaminsav (Glu) és  $\gamma$ -amino vajsav (GABA) transzporterek. A glutaminsavat elsősorban a gliasejteken található Glu/Na<sup>+</sup> szimporterek távolítják el a szinapsziszból. Ezzel szemben a GABA-t főként a neuronok veszik fel GABA/Na<sup>+</sup> szimportereik (GAT-1) segítségével, noha két, gliasejteken is megtalálható GABA transzporter altípus (GAT-2 és GAT-3) ugyancsak részt vesz a GABA eltávolításában. Csoportunk korábban kimutatta, hogy gliális Glu/Na<sup>+</sup> szimporterek által felvett Glu a GAT-2/3 transzporterek működési irányának megfordulását okozza, megnövelve ezáltal az extraszinaptikus térben levő [GABA]-t. Jelen munkában a GAT-2/3 transzporterek által mediált [GABA] emelkedés fiziológiás következményeit vizsgáltuk patkány hippocampális agyszeleteken fokozott neuronális aktivitás állapotában és az epilepszia low-[Mg<sup>2+</sup>]-os modelljében.

Fokozott neuronális aktivitás állapotában a GAT-2/3 transzporterek gátlása specifikus inhibitorokkal, a SNAP-5114-gyel csökkentette a tónusos gátlás szintjét, igazolva, hogy a GAT-2/3 transzporterek által mediált GABA felszabadulás jelentős mértékben hozzájárul az idegsejtek aktivitásának szabályozásához. Az asztrocitákban azonban nincs jelen a klasszikus GABA szintézis útvonalat katalizáló enzim, a glutamát dekarboxiláz, így tisztázatlan volt a felszabaduló GABA forrása. Kimutattuk, hogy a putreszcin-GABA szintetikus útvonalat katalizáló enzim gátlószerének (deprenyl) jelenlétében a GAT-2/3 transzporterek által mediált tónusos áram komponens nem volt észlelhető, a felszabaduló GABA tehát a poliamin útvonalból származik. A felszabaduló GABA továbbá *in vivo* körülmények között is szignifikánsan befolyásolta a gamma tartománybeli idegi oszcilláció teljesítményét. A low-[Mg<sup>2+</sup>] epilepszia modellben ráadásul a GAT-2/3 transzporterek gátlása növelte a rohamszerű események (seizure-like events, SLE) hosszát. Az asztrociták aktivitásának nyomkövetése az asztrogilális Ca<sup>2+</sup> dinamika fluoreszcens detektálásával ugyancsak fokozott asztrocita aktivációt mutatott az SLE-k során.

A fenti eredmények egy olyan új, molekuláris mechanizmus meglétét feltételezik, amely lehetséges célpontként szolgálhat új gyógyszerek kifejlesztésében.

*Jelen munka a TECH-09-AI-2009-0117 NKFP NANOSEN9 és CRC-HAS-2009 Nanotransport támogatásával készült.*

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Héja L., Barabás P., Nyitrai G., Kékesi A. K., Lasztóczy B., Tőke O., Tárkányi G., Madsen, K., Schousboe, A., Dobolyi Á., Palkovits M., Kardos J.: Glutamate uptake triggers transporter-mediated GABA release from astrocytes. PLOS ONE, 4: e7153 (2009)
2. Nyitrai G., Kékesi O., Pál I., Keglevich P., Csíki Zs., Fügedi P., Simon Á., Fitos I., Németh K., Visy J., Tárkányi G., Kardos J.: Assessing toxicity of polyamidoamine dendrimers by neuronal signaling functions. NANOTOXICOLOGY, doi:10.3109/17435390.2011.591511 (2011)
3. Héja L., Nyitrai G., Dobolyi Á., Kékesi O., Szabó P., Pál-Szenthe B., Palkovits M. & Kardos J.: Astrocytes convert network excitation to tonic inhibition of neurons. BMC BIOLOGY, 10:26 (2012)

# GLIAL GAMMA-AMINO BUTYRIC ACID COUNTERACTS NEURONAL OVEREXCITATION

Orsolya Kékesi, Gabriella Nyitrai, Pál Szabó, Richárd Fiáth, István Ulbert,

Julianna Kardos, László Héja

Glutamic acid (Glu) and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) transporters play important roles in regulating neuronal activity. Glu is removed from the synapse dominantly by glial cells through glutamate/Na<sup>+</sup> symporters. In contrast, GABA is mainly taken up by the neuronal GABA/Na<sup>+</sup> symporter GAT-1, albeit two glial GABA transporter subtypes (GAT-2 and GAT-3) also contribute to GABA removal. We have previously described that uptake of Glu by the astroglial Glu/Na<sup>+</sup> symporters induce the reverse action of GAT-2/3 leading to elevated [GABA] in the extrasynaptic space. In the current work we examined the physiological consequences of the GAT-2/3 mediated [GABA] increase in rat brain hippocampal slices during enhanced neuronal activity and in the low-[Mg<sup>2+</sup>] model of epilepsy.

Blockade of GAT-2/3 by their specific inhibitor SNAP-5114 reduced the tonic inhibition of neurons during enhanced neuronal activity confirming that the GAT-2/3 mediated GABA release significantly contributes to the regulation of neuronal activity by emerging a negative feedback control in overexcited conditions. Astrocytes, however, do not express glutamic acid decarboxylase, the enzyme of the regular GABA synthetic pathway hence the source of glial GABA remained undecided. We have shown that in the presence of deprenyl, the inhibitor of enzymatic conversion of putrescine to GABA, the GAT-2/3 mediated tonic current component was abolished suggesting that the released glial GABA originates from the polyamine pathway. The released GABA was demonstrated to modulate the power of gamma range oscillation in the hippocampus under *in vivo* conditions. Moreover, inhibition of GABA release through GAT-2/3 increased the duration of seizure-like events (SLE) in the low-[Mg<sup>2+</sup>] model of epilepsy. Monitoring the activity of astrocytes by fluorescence detection of astroglial Ca<sup>2+</sup> dynamics also showed enhanced astrocytic activation during SLEs.

The results suggest the existence of a novel molecular mechanism both *in vitro* and *in vivo* by which glial cells transform excitation into inhibition providing potential new targets for drug development.

*This work was supported by TECH-09-AI-2009-0117 NKFP NANOSEN9 and CRC-HAS-2009 Nanotransport.*

## REFERENCES

1. Héja L., Barabás P., Nyitrai G., Kékesi A. K., Lasztóczy B., Tóke O., Tárkányi G., Madsen, K., Schousboe, A., Dobolyi Á., Palkovits M., Kardos J.: Glutamate uptake triggers transporter-mediated GABA release from astrocytes. PLOS ONE, 4: e7153 (2009)
2. Nyitrai G., Kékesi O., Pál I., Keglevich P., Csíki Zs., Fügedi P., Simon Á., Fitos I., Németh K., Visy J., Tárkányi G., Kardos J.: Assessing toxicity of polyamidoamine dendrimers by neuronal signaling functions. NANOTOXICOLOGY, doi:10.3109/17435390.2011.591511 (2011)
3. Héja L., Nyitrai G., Dobolyi Á., Kékesi O., Szabó P., Pál-Szenthe B., Palkovits M. & Kardos J.: Astrocytes convert network excitation to tonic inhibition of neurons. BMC BIOLOGY, 10:26 (2012)

## NEURONÁLIS ÉS GLIÁLIS EREDETŰ FOLYAMATOK SZEREPE AZ IDEGI SEJTEK AKTIVITÁSFÜGGŐ OPTIKAI JELÉBEN PATKÁNY HIPPOCAMPUSZ SZELETBEN

Pál Ildikó, Héja László, Kardos Julianna, Nyitrai Gabriella

Az idegi sejtek aktivitásfüggő optikai jelét (intrinsic optical signal - IOS) széles körben alkalmazzák az idegi aktivitás térképezésére. *In vivo* a fiziológias ingerléssel kiváltott IOS-jel forrásának az agyi erek véráramlásának megváltozását tartják, amit a glia sejtek glutaminsav felvétele indukál. Ezzel szemben *in vitro* az intenzív stimulálással kiváltott posztszinaptikus aktivitást követő IOS-jelet az idegi sejtek duzzadásának tulajdonítják, ami a  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  kotranszporterén át valósul meg. Felmerül a kérdés vajon az *in vitro* és az *in vivo* különbségek háttérében az eltérő stimulálási protokoll áll-e?

A Schaffer kollaterálisok ingerlésével kiváltott IOS-jelet és mező potenciált patkány hippocampusz szeletben vizsgáltuk szimultán képalkotással és elektrofiziológiai mérésekkel. A képalkotáshoz 464 elemű fotodióda mátrix detektort (Photodiode Array - PDA) használtunk, ami lehetővé teszi, hogy az optikai és az elektrofiziológiai jelet azonos nagyságrendben mintavételezzük. A maximális válasz felének kiváltásához szükséges stimulálási protokollt alkalmaztunk (50V, 10 db, 20 Hz).

A legnagyobb IOS-jeleket a hippocampusz *stratum pyramidale* és *stratum radiatum* régióban figyeltük meg. A neuronális aktivitás gátlása a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatorna blokkoló tetrodotoxinnal megszüntette, míg az idegi aktivitás diszinhibíciója a  $\text{GABA}_A$ -receptor antagonistá picrotoxinnal, növelte az IOS-jelet. Kimutattuk, hogy az IOS-jelet a posztszinaptikus glutaminsav receptorok aktiválódása inicializálja, majd az asztrocitákon elhelyezkedő glutaminsav transzportereken és a gliális N-methyl-D-aspartate receptorokon át manifesztálódik. Megfigyeltük a neuronális  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$  kotranszporter, de kizártuk a gliális  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  kotranszporter szerepét az IOS-jelben. Kimutattuk, hogy a nem specifikus  $\text{Cl}^-$  csatornák növelik, míg a térfogatváltozás aktiválta anion csatornák kis mértékben gátolják az IOS-jelet.

Az általunk alkalmazott gyors képalkotás és a rövid stimulálási protokoll egy teljesen új módszer az *in vitro* IOS-jel háttérében lévő folyamatok feltérképezésére. Új módszerünkkel megállapított főbb komponensek azt sugallják, hogy az IOS a glutamáterg aktivitást és arra adott gliális választ tükrözi a hippocampuszban. Az általunk kidolgozott új modell segítségével jobban megérthetjük az *in vivo* folyamatokat, ami elősegítheti a diagnózis fejlesztését.

## NEURONAL AND ASTROGLIAL CORRELATES UNDERLYING SPATIOTEMPORAL INTRINSIC OPTICAL SIGNAL IN RAT HIPPOCAMPAL SLICE

Ildikó Pál, László Héja, Julianna Kardos, Gabriella Nyitrai

The intrinsic optical signal (IOS) is widely used for mapping afferent activated brain areas. *In vivo* IOS is mainly ascribed to blood volume changes subsequent to glial glutamate uptake. By contrast, IOS evoked by intensive afferent stimulation *in vitro* is generally attributed to glial cell swelling *via*  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  cotransporter that follows postsynaptic activation, calling into question the distinct stimulation protocols applied.

We characterized IOS to Schaffer collateral stimulation in the rat hippocampal slice with simultaneous imaging and field potential recordings. We used a 464-element photodiode-array device (PDA) that enables IOS detection with 0.6 ms time resolution, making it achievable to align optical and electrophysiological signals. We operated half-maximal stimulation (50V, 10 stimuli, 20 Hz). IOS was primarily observed in the *stratum pyramidale* and proximal region of the *stratum radiatum* of the hippocampus. IOS was hampered by blockade of neuronal activity by voltage-gated  $\text{Na}^+$  channel inhibitor tetrodotoxin and was significantly enhanced by suppressing inhibitory signaling with GABA<sub>A</sub> receptor antagonist picrotoxin. We found that IOS was predominantly initiated by postsynaptic Glu receptor activation and progressed by the activation of astroglial Glu transporters and  $\text{Mg}^{2+}$ -independent astroglial N-methyl-D-aspartate receptors. Under conditions, role for neuronal  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$  cotransporter KCC2, but not for glial  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  cotransporter NKCC1 was observed. Slight enhancement and inhibition of IOS through non-specific  $\text{Cl}^-$  and volume-responsive anion channels, respectively, were also depicted.

High-frequency IOS imaging, evoked by brief afferent stimulation in brain slices provide a new paradigm for studying mechanisms underlying IOS genesis. Mayor players disclosed this way imply that spatiotemporal IOS reflects *glutamatergic* neuronal activation and astroglial response, as observed within the hippocampus. Our model may help to better interpret *in vivo* IOS and support diagnosis in the future.

# ÖSSZEHASONLÍTÓ GYÓGYSZER-TRANZSPORTER INTERAKCIÓ VIZSGÁLATOK HUMÁN ÉS PATKÁNY HEPATOCITÁKON, VALAMINT HEPARG SEJTEKEN

Szabó Mónika, Veres Zsuzsa, Jemnitz Katalin

A klinikai alkalmazás során bekövetkező fatális hepatotoxikus mellékhatás miatt számos gyógyszert kivontak a piacról az utóbbi években. A rágcsálókon végzett toxikológiai vizsgálatok során a fejlesztés preklinikai fázisában nem jelentkezett hepatotoxikus mellékhatása ezeknek a vegyületeknek. A faji eltérések miatt a mai napig nem létezik megbízható módszer a hepatotoxicitás előrejelzésére. A máj funkcióinak modellezésére *in vitro* a primer humán hepatocita sejt kultúra a legalkalmasabb. Hátránya, hogy hozzáférhetősége limitált, donoronként nagy egyedi szórást mutat és a sejt kultúra csupán rövid ideig tartható fenn. Az immortalizált humán máj eredetű sejt vonalak jelenthetnék a megoldást a problémára. A HepG2 és Fa2N-4 sejt vonalakról bebizonyosodott, hogy az influx transzportereiknek expressziós szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a humán hepatocitáké. A HepaRG humán hepatoma eredetű sejt vonal egyedülálló tulajdonságai (hepatocitákra jellemző morfológia, metabolizáló enzimszisztéma és transzportfehérje expresszió) révén alkalmas lehet a máj transzport funkcióinak vizsgálatára.

Munkánk során arra kerestük a választ, hogy a HepaRG sejt vonal helyettesítheti-e a primer humán hepatocitákat a hepatotoxicitás vizsgálatokban, illetve alkalmas-e gyógyszerjelölt vegyületek hepatotoxikus potenciáljának tesztelésére. Korábbi eredményeink alapján feltételezhetjük, hogy a fajonként eltérő toxicitás hátterében az uptake transzporterek érzékenysége is állhat. Ezért humán és patkány primer hepatocita, illetve HepaRG rigid sejt kultúrában vizsgáltuk az uptake transzportereken lejátszódó folyamatokat. Az uptake transzport vizsgálatok során szubsztrátként taurokolátot és ösztron-3-szulfátot használtunk. Meghatároztuk az influx aktivitás változását a kultúra idejének függvényében, illetve vizsgáltuk a szubsztrátok felvételének változását koleszterikus gyógyszerek (bozentan, ciklosporin A, troglitazon) és brómszulfalein hatására.

A HepaRG sejt kultúrában kapott eredmények jól közelítik a humán hepatocita kultúrában kapott eredményeket. A HepaRG sejt vonal alkalmas modell az uptake transzport vizsgálatokra.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Jemnitz K, Veres Zs, Szabo M, Baranyai Z, Jakab F, Vereczkey L: Differential inhibitory effect of cyclosporine A and bosentan on taurocholate uptake in human and rat hepatocytes as a function of culture time TOXICOLOGICAL SCIENCES, 26(1): 174-181 (2012)
2. Szabo M, Veres Zs, Baranyai Z, Jakab F and Jemnitz K: Comparison of human hepatoma HepaRG cells with human and rat hepatocytes in uptake transport assays in order to predict drug induced hepatotoxicity TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY (benyújtva)



## COMPARISON OF HUMAN HEPATOMA HEPARG CELLS WITH HUMAN AND RAT HEPATOCYTES IN UPTAKE TRANSPORT ASSAYS

Mónika Szabó, Zsuzsa Veres, Katalin Jemnitz

Drug-induced liver injury is one of the major reasons for the withdrawal of an approved drug from the market. These drugs show only a minor or no signs of hepatotoxicity in the animal species tested, indicating, that there is often poor correlation of toxicity from one species to another. Primary cultures of hepatocytes are the most common experimental system for studying *in vitro* drug metabolism and drug-transporter interactions. However, the use of human hepatocytes for toxicological studies has several drawbacks, such as their unpredictable and scarce availability, inter-individual variability, limited life span and phenotypic alterations. Human immortalized liver cell lines could provide a solution to this problem. HepG2 and Fa2N-4 cells were the first alternatives but these cells have lost many liver-specific functions. In particular, expression levels of the uptake transporters were low or undetectable in these human cell lines. HepaRG cell lines may be a potential tool for prediction of hepatotoxicity in preclinical drug development. Presently, only the HepaRG cells maintain several key hepatic functions, including metabolic enzymes, drug transporters and nuclear receptors at levels comparable with those found in primary human hepatocytes.

The aim of our investigations was to determine, whether HepaRG cells could replace human hepatocytes in toxicity studies and the preclinical screening of drug candidates. The present study mainly focuses on uptake processes; because we supposed that hepatotoxicity in humans may be associated with drug-mediated inhibition of uptake transporters. We compared the effect of cholestatic drugs (bosentan, cyclosporin A, troglitazone) and bromosulphophthalein on the uptake of taurocholate and estrone-3-sulfate in human and rat hepatocytes and HepaRG cells.

We demonstrated that concerning the inhibition of taurocholate uptake by cholestatic drugs, human hepatocytes are closer to HepaRG cells than to rat hepatocytes. In conclusion, we demonstrated that HepaRG cells provide a suitable tool for hepatic uptake studies.

### REFERENCES

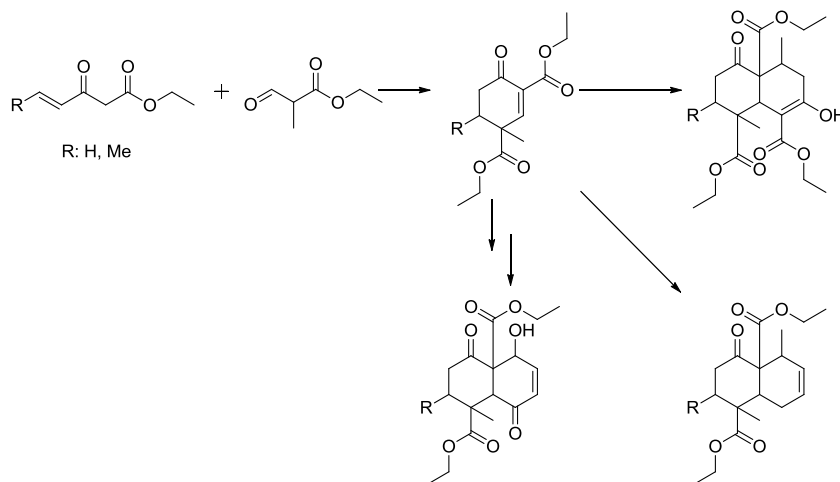
1. Jemnitz K, Veres Zs, Szabo M, Baranyai Z, Jakab F, Vereczkey L: Differential inhibitory effect of cyclosporine A and bosentan on taurocholate uptake in human and rat hepatocytes as a function of culture time  
TOXICOLOGICAL SCIENCES, 26(1): 174-181 (2012)
2. Szabo M, Veres Zs, Baranyai Z, Jakab F and Jemnitz K: Comparison of human hepatoma HepaRG cells with human and rat hepatocytes in uptake transport assays in order to predict drug induced hepatotoxicity  
TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY (submitted)

## BICIKLUSOS TERPÉNEK ELŐÁLLÍTÁSA

Molnár Laura, Berkes Barbara, Soós Tibor

Célunk olyan biciklusos terpének előállítása, melyek a klerodánok totálszintézisében fontos intermedierek. A klerodánok olyan diterpének, melyeknek a váza számos természetes anyag alapját alkotja. Továbbá nagyfokú biológiai aktivitást mutatnak, felhasználhatók a gyógyászatban és a parfüm iparban is. Ezek előállítása általában természetes anyagokból kiindulva történik, mivel a megfelelő térszerkezet kialakítása nagyon bonyolult.

Kutatócsoportunkban már számos organokatalizátort fejlesztettek ki, melyek nagyfokú enantioszelektivitást mutatnak különböző típusú reakciókban. A vizsgált katalitikus folyamatok nagyfokú hatékonysága és szelektivitása a jól szervezett átmeneti állapottal magyarázható. Munkánk során ezt a tulajdonságot használtuk ki, hogy több kiralitás centrumot tartalmazó vegyületeket állítsunk elő nagyfokú enantio- és diasztereoselektivitással. A kulcs intermedier egy ciklohexén származék volt, melyet tandem reakcióban állítottunk elő. A különlegessége a reakciónak, hogy az ismert irodalomban a Nazarov reagenst főként elektrofil szubsztrátként használták, pedig kettős polarizáltsággal rendelkezik, mi ezt a bifunkcionalitását használtuk fel. Nagyfokú sztereoselektivitást tapasztaltunk, ennek növelése érdekében megvizsgáltunk különböző akirális és királis organokatalizátorokat és számos reakció körülményt.



A ciklohexén származékból három féle úton próbáltunk gyűrűzárással biciklusos vegyületeket előállítani.

Ezek a következők:

- 1) Dupla Nazarov reagens bevitelével Deslongchamps-reakcióval.
- 2) Izoprénnel reagáltatva Diels-Alder-reakcióban.
- 3) Furán gyűrű bevitelét után, annak oxidálásával.

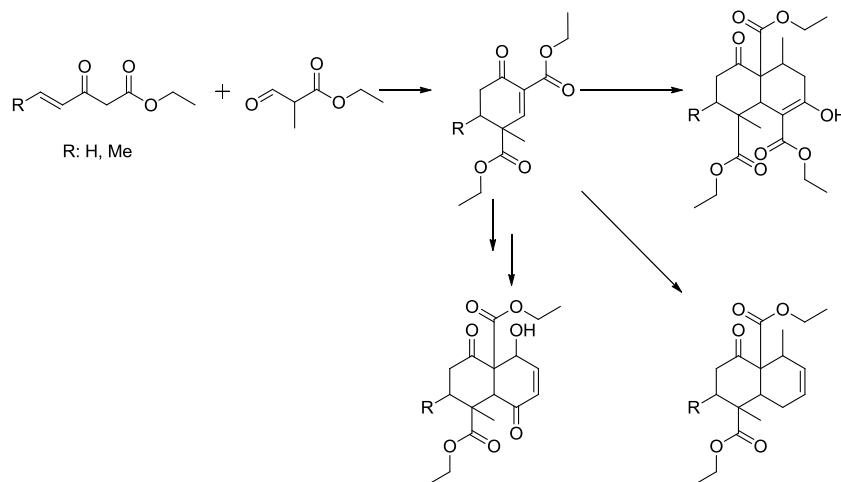
A keletkező terpének térszerkezetének vizsgálatából következtethetünk a ciklohexén származék sztereokémiájára is.

## PREPARATION OF BICYCLIC TERPENES

Our aim is to prepare bicyclic terpenes which can be utilized as intermediers in the total synthesis of clerodane derivatives. The clerodanes are diterpenoids and their structure can be recognized in many molecules derived from natural sources. Moreover, they show potent biological activity and can be used in the pharmaceutical and perfume industry as well.

The preparation of these molecules relies on natural sources, as the required structure is rather hard to be constructed.

In our research group, a large number of organocatalysts have been prepared, with which high enantioselectivity can be achieved in many organic reactions. The selectivity and efficiency of the catalytic cycles are explained by the well organized transition state. In our work, we exploited this phenomenon in order to synthesize molecules containing multiple stereocenters with good enantioselectivity and diastereoselectivity. The key intermedier is a cyclohexene derivative, which is prepared by a tandem reaction. The specialty of the reaction is that in contrast with the practice of the literature, we used the Nazarov reagent not as an electrophile but as a bifunctional substrate. Good stereoselectivity was observed, therefore several chiral and achiral catalysts were tested in numerous reaction conditions to enhance selectivity.



With the cyclohexene derivative, three ring closing reactions were probed for the preparation of the bicyclic compound:

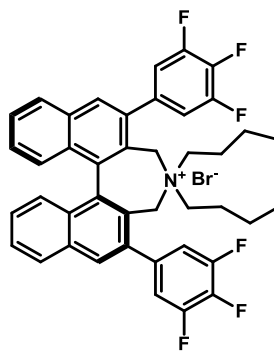
- 1) Double Nazarov introduction via Deslongchamps reaction.
- 2) Reaction with isoprene in Diels-Alder reaction.
- 3) The introduction of furan and its oxidation.

The research on the structure of the product terpene also provides information on the structure of the cyclohexene derivative.

# FÁZISTRANSZFER-KATALIZÁTOROK ELŐÁLLÍTÁSA ORGANOKATALÍZIS SEGÍTSÉGÉVEL

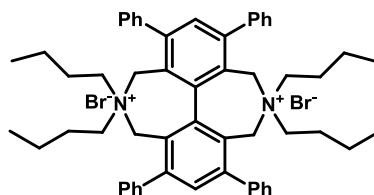
Horváth Dániel Vajk, Ferenczi-Palkó Roberta, Soós Tibor

A fázistranszfer-katalízis (PTC) egy olyan széles körben alkalmazott eljárás, amely számos előnnyel rendelkezik, ilyen például az egyszerű kivitelezés, az enyhe reakció körülmények, az olcsó és környezetkímélő oldószerek és reaktánsok használata, valamint a méretnövelhetőség. A PTC során a reakcióelegy általában kétfázisú; a reakcióban alkalmazott katalizátor szerepe az, hogy a reaktánst eljuttassa abba a fázisba, amelyikben a reakció lejátszódik. Előnyei miatt az utóbbi évtizedekben számos királis fázistranszfer katalizátort fejlesztettek ki, melyek közül kiemelkedik az 1. ábrán látható ún. Maruoka-katalizátor. A Maruoka-katalizátor előnye, hogy magas hozam és rendkívül jó enantioszelektivitás érhető el, míg hátránya a magas ár.



**1. ábra** A Maruoka-katalizátor szerkezete

Korábbi kutatásaink során megfelelően megválasztott dielektrofilek és dinukleofilek tandem reakciójának megvalósítása révén sikeresen állítottuk elő eddig nehezen elérhető aromás vagy könnyen aromatizálható vegyületeket. Ezt a tudást felhasználva célul tűztük ki egy gazdaságos, méretnövelhető eljárás kidolgozását egy királis fázistranszfer-katalizátor előállítására. Választásunk a 2. ábrán látható  $C_2$ -es szimmetriájú vegyületre esett:



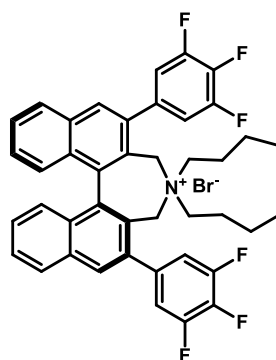
**2. ábra** A modell katalizátor szerkezete

Munkám során azt vizsgáltam, hogy a 2. ábrán látható, két aktív centrumot tartalmazó katalizátor valóban előállítható-e olcsó és egyszerű kiindulási anyagokból, illetve a katalizátor előállítására kidolgozott eljárás valóban méretnövelhető-e.

# SYNTHESIS OF PHASE-TRANSFER CATALYSTS WITH THE AID OF ORGANOCATALYSIS

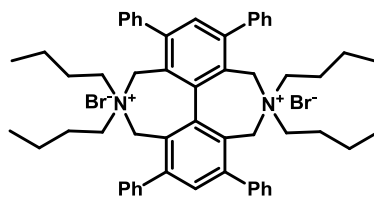
Dániel Vajk Horváth, Roberta Ferenczi-Palkó, Tibor Soós

The phase-transfer catalysis (PTC) is a widely used procedure, which offers several advantages for practical organic synthesis such as operational simplicity, mild reaction condition, use of environmentally friendly solvents and reactants, and suitability for large-scale reactions. In PTC, the catalyst facilitates the migration of a reactant from one phase into another phase where the reaction occurs. Due to the advantages, during the last decades several efficient chiral phase-transfer catalysts have been developed. The most outstanding is the Maruoka catalyst (Fig. 1), which provides high yields and excellent enantioselectivity, though it is expensive.



*Figure 1* The structure of the Maruoka-catalyst

In our earlier research, hardly accessible aromatic or easily aromatizable compounds were synthesised by the reactions of appropriate dielectrophiles and dinucleophiles. With these results in our hand, we aimed to realize an economic, large scale synthesis of a chiral phase-transfer catalyst. As a model the C<sub>2</sub>-symmetric molecule on the second figure was chosen.



*Figure 2* The structure of the model catalyst

During my work, I searched for a cheap synthetic route leading to the model catalyst which is suitable for scaling up.

## ALDOL REAKCIÓK FESZÜLT GYŰRŰS VEGYÜLETEKKEL

Dobi Zoltán, Soós Tibor

Az utóbbi pár évben jelentősen megnőtt az érdeklődés a feszült gyűrűs vegyületek iránt, mert felhasználhatóak gyógyszerkémiail építőelemekként. Ezen szerkezetek beépítése többféleképpen elvégezhető, az esetek többségében karbonil funkciós csoport továbbalakításával, például aldol reakciót alkalmazva. Célunk volt, hogy négytagú oxovegyületeket felhasználjunk nukleofilként [1,2], és elektrofilként [3,4] is szén-szén kötés kialakítására, néhány esetben organokatalízis segítségével.

Munkám során mindkét irányból megközelítve végeztem aldol reakciókat, számos elektrofil és nukleofil kombinációját kipróbálva. Négytagú, oxocsoportot tartalmazó heterociklusokat alkalmaztam modellvegyületeként. A molekulák különleges reaktivitását kihasználva, olyan elektrofilekkel és nukleofilekkel sikerült szén-szén kapcsolást végrehajtanom, amelyekkel normál esetben nem történt volna meg.

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Moromito A, Okutani T, Masuda K: Synthesis and some reactions of azetidín-3-one derivatives  
CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, 21 (1): 228-231 (1973)
2. Aitken D. J, Bernard A. M, Capitta F, Frongia A, Guillot R, Ollivier J: Very high stereoselectivity in organocatalyzed desymmetrizing aldol reactions of 3 substituted cyclobutanones  
ORGANIC AND BIOMOLECULAR CHEMISTRY, 10: 5045-5048 (2012)
3. Burkhard J. A, Guérot C, Knust H, Carreira E. M: Expanding the Azaspiro[3.3]heptane Family: Synthesis of Novel Highly Functionalized Building Blocks  
ORGANIC LETTERS, 14 (1): 66–69 (2012)
4. Burkhard J. A, Tchitchanov B. H, Carreira E. M: Cascade Formation of Isoxazoles: Facile Base-Mediated Rearrangement of Substituted Oxetanes  
ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, 50: 5379-5382 (2011)

## RING CONSTRAINED COMPOUNDS IN ALDOL REACTION

Zoltán Dobi, Tibor Soós

The significance of compounds with ring constraint considerably increased in recent years, as they prove to be valuable building blocks in medicinal chemistry. There are numerous possible ways for the introduction of this structural element, most of them, for instance the aldol reaction, involve the functionalization of a carbonyl group. Our aim was to use four-membered carbonyl compounds as nucleophiles [1,2] and electrophiles [3,4] in carbon-carbon bond forming reactions, in a few cases with the help of organocatalysis.

During my research, I carried out aldol reactions for both approaches with the combinations of several electrophiles and nucleophiles. I used four membered heterocycles with ketone functional group as model molecules. I found a unique reactivity of these molecules, they can react with special electrophiles and nucleophiles.

### REFERENCES

1. Moromito A, Okutani T, Masuda K: Synthesis and some reactions of azetidin-3-one derivatives  
CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, 21 (1): 228-231 (1973)
2. Aitken D. J, Bernard A. M, Capitta F, Frongia A, Guillot R, Ollivier J: Very high stereoselectivity in organocatalyzed desymmetrizing aldol reactions of 3 substituted cyclobutanones  
ORGANIC AND BIOMOLECULAR CHEMISTRY, 10: 5045-5048 (2012)
3. Burkhard J. A, Guérot C, Knust H, Carreira E. M: Expanding the Azaspiro[3.3]heptane Family: Synthesis of Novel Highly Functionalized Building Blocks  
ORGANIC LETTERS, 14 (1): 66–69 (2012)
4. Burkhard J. A, Tchitchanov B. H, Carreira E. M: Cascade Formation of Isoxazoles: Facile Base-Mediated Rearrangement of Substituted Oxetanes  
ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, 50: 5379-5382 (2011)

# BORÁN KATALIZÁLT HIDROSZILILEZÉSI REAKCIÓK ÉS BORÁN KATALIZÁLT MUKAIYAMA-ALDOL REAKCIÓ

Fegyverneki Dániel, Soós Tibor

A bórtartalmú Lewis savak által katalizátorok új alkalmazási területét fedezte fel Stephan és csoportja, amikor kifejlesztettek egymással nem koordináló Lewis savakból és bázisokból álló katalitikus hidrogénező rendszereket, az ún. frusztrált Lewis sav-bázis párokat (FLP-eket). Ez az egyedülálló katalitikus aktivitás paradigmaváltást hozhat a hidrogénezési reakciók terén, mivel alternatívát teremt az átmenetifémeket tartalmazó katalizátoroknak. Azonban a kifejlesztett FLP-párok alkalmazásának korlátot szabott a redukálható szubsztrátok szűk köre a mellékreakciók kiküszöbölése miatt, illetve a kevés alkalmazható Lewis sav száma, az ismert FLP-párok majdnem mindegyike a trisz(pentafluorfenil)-boránt ( $B(C_6F_5)_3$ ) alkalmazta Lewis savas komponensként.

Kutatócsoportunk célja, hogy új katalizátorok fejlesztésével növelje az alkalmazható FLP hidrogénező katalizátorok számát és egyidejűleg kiterjessze azok alkalmazhatóságát. A katalizátorfejlesztést a méretkizárás elvén valósítottuk meg, figyelembe véve, hogy a hidrogén a legkisebb molekula, így a katalizátorcentrum körüli szterikus zsúfoltság növelése csökkenti a nem kívánt mellékreakciók lehetőségét. Ezen elv alapján kifejlesztett katalizátoraink segítségével sikerrel fejlesztettünk ki új FLP hidrogénező katalizátorokat, mindemellett kiterjesztettük az FLP katalizátorok alkalmazhatóságát.

Bár számos funkciós csoport redukciója megvalósítható már FLP rendszerek alkalmazásával, a szén-oxigén kettős kötés hidrogénezése továbbra is kihívást jelent ezen rendszereknek. Azonban Si-H kötésű szilánokat alkalmazva redukálószerként véghezvihető a reakció, emellett a keletkező hidroxil csoport azonnali védelme is megtörténik. Munkánk célja volt, hogy különböző  $\alpha,\beta$ -telítetlen oxovegyületek hidroszililezését valósítsuk meg, illetve vizsgáljuk a szterikus zsúfoltság növekedésének hatását a reakció szelektivitására, valamint a keletkező termékek továbbalakításának lehetőségének vizsgálata is. Munkánk során sikerrel valósítottuk meg  $\alpha,\beta$ -telítetlen aldehidek szelektív 1,2-hidroszililezését,  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok szelektív 1,4-hidroszililezését. Ez utóbbi termékek egy-üst reakcióban történő továbbalakítási lehetőségeit vizsgálva sikerrel valósítottuk meg különböző aldehidekkel Mukaiyama-aldol reakciót.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Erős G, Mehdi H, Pápai I, Rokob TA, Király P, Tárkányi G, Soós Tibor: Expanding the scope of metal-free catalytic hydrogenation through frustrated Lewis pair design  
ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION, 49(37): 6559-6563 (2010)
2. Erős G, Nagy K, Mehdi H, Pápai I, Nagy P, Király P, Tárkányi G, Soós T: Catalytic hydrogenation with frustrated Lewis pairs: Selectivity achieved by size-exclusion design of Lewis acids  
CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, 18: 574-585 (2012)



# BORANE CATALYZED HYDROSILYLATION OF CARBONYL COMPOUNDS, AND MUKAIYAMA ALDOL REACTION

Dániel Fegyverneki, Tibor Soós

The chemistry of boron-based Lewis acids got a new wave, when Stephan and his co-workers developed a non-coordinating Lewis acid/base pair called frustrated Lewis pair (FLP) catalyst with remarkable reactivity, the heterolytic and catalytic cleavage of hydrogen gas. That unique reactivity offers an alternative method for reduction and a development for the transition-metal-free catalysts. However, the early catalytic systems could hydrogenate well-defined substrates and were based on mostly one strong Lewis acid,  $B(C_6F_5)_3$ , which enabled undesired side reactions. In our research group we made efforts to increase the functional group tolerance and chemoselectivity of the FLP catalysts by using size-exclusion catalyst design. Introducing a mesitylene ring enhances the steric hindrance around the boron atom, that still allows the hydrogen cleavage but avoids undesirable side reactions.

Although the application of our catalyst with highly shielded boron center allows a greater latitude in substrate scope<sup>1,2</sup>, hydrogenation of C-O double bonds is still an unsolved challenge for FLP catalysts, due to the strong coordinating behaviour of the substrates to the catalysts. However, using silanes as reducing agents allows the reduction of carbonyl compounds with immediate protection of the formed –OH group. The aim of our recent work is to examine the effect of the steric hindrance on the selectivity of borane-catalyzed hydrosilylation and to develop a borane-catalyzed sequential one-pot reactions to allow alternative reaction pathways to transition-metal catalyzed reactions.

Our efforts proved to be successful in selective 1,2-hydrosilylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, and selective 1,4-hydrosilylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and differently substituted benzylideneacetophenones. Also, we developed a method for borane-catalyzed one-pot Mukaiyama aldol addition to silyl enol ethers synthesised with borane-catalyzed hydrosilylation with moderate to good yields

## REFERENCES

1. Erős G, Mehdi H, Pápai I, Rokob TA, Király P, Tárkányi G, Soós Tibor: Expanding the scope of metal-free catalytic hydrogenation through frustrated Lewis pair design  
ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION, 49(37): 6559-6563 (2010)
2. Erős G, Nagy K, Mehdi H, Pápai I, Nagy P, Király P, Tárkányi G, Soós T: Catalytic hydrogenation with frustrated Lewis pairs: Selectivity achieved by size-exclusion design of Lewis acids  
CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, 18: 574–585 (2012)

## DINAMIKA ÉS FUNKCIÓ A HUMÁN EPESAV-KÖTŐ FEHÉRJÉBEN

Horváth Gergő, Tőke Orsolya

Az epesavak koleszterinből szintetizálódnak a májban. Elsődleges feladatuk a zsírszerű anyagok felszívódásának elősegítése a szervezetben, de ezen kívül fontos szerepük van az anyagcsere folyamatok szabályozásában. Ennek megfelelően az epesavak által kontrollált metabolikus útvonalak ígéretes célpontjai az anyagcsere rendellenességek (pl. érelmeszesedés, 2-es típusú cukorbetegség) kezelésének. A vékonybél távoli szakaszában termelődő humán epesav-kötő fehérje (I-BABP) feladata az epesavaknak a megfelelő időben a megfelelő helyre történő juttatása a szervezetben. Korábbi kinetikai vizsgálatok a lassú konformációs mozgások meghatározó szerepére utalnak a kötődés mechanizmusában [1, 2]. Az I-BABP-epesav kölcsönhatás dinamikai aspektusainak jobb megértése érdekében a közelmúltban relaxációs diszperziós ( $R_{ex}$ ) NMR vizsgálatokat végeztünk, amelyek segítségével lehetőségünk nyílt a fehérjében zajló lassú, funkcióhoz köthető dinamikai folyamatok kinetikai és termodinamikai jellemzésére. Vizsgálataink markáns különbséget mutatnak a fehérje szabad és kötött állapota között a  $\mu$ s-ms időskálán. Míg a komplexálatlan formában konformációs fluktuációk kiterjedt hálózata detektálható a fehérje C-terminális felében, ligandumkötődés hatására a lassú fluktuáció megszűnik [3]. Kétállapotú cserefolyamatot feltételezve, hőmérsékletfüggő  $R_{ex}$  mérések entrópia-entalpia kompenzációt jeleznek a szabad fehérjében, és egy fokozottabb rendezetlenséget mutató gerjesztett állapot jelenlétére utalnak. A  $R_{ex}$  adatokból származtatható ún. dinamikus kémiai eltolódás különbség, valamint a fehérje szabad és kötött állapota között detektálható kémiai eltolódás különbség összevetése alapján a szabad I-BABP fehérje egy a komplexált fehérje konformációjára emlékeztető alacsony populációjú gerjesztett állapottal van egyensúlyban. Eredményeink összhangban vannak a konformációs szelekciós modellel, és allosztérikus tényezők szerepére utalnak az I-BABP-epesav kölcsönhatásban. Ellentétben az intracelluláris lipiddkötő fehérjék családjába tartozó sokat tanulmányozott zsírsavkötő fehérjékkel, NMR vizsgálataink alapján az I-BABP fehérje helikális szegmense a  $\mu$ s-ms időskálán merev, és kisebb szerepe van a ligandumok kötősebbe jutásában illetve távozásában, mint más lipiddkötő fehérjékben.

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Tőke O, Monsey JD, DeKoster GT, Tochtrop GP, Tang C, Cistola DP: Determinants of cooperativity and site selectivity in human ileal bile acid binding protein  
BIOCHEMISTRY, 45: 727-737 (2006)
2. Tőke O, Monsey JD, Cistola DP: Kinetic mechanism of ligand binding in human ileal bile acid binding protein as determined by stopped-flow fluorescence analysis  
BIOCHEMISTRY, 46: 5427-5436 (2007)
3. Horváth G, Király P, Tárkányi G, Tőke O: Internal motions and exchange processes in human ileal bile acid binding protein as studied by backbone  $^{15}\text{N}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy  
BIOCHEMISTRY, 51: 1848-1861 (2012)

## FUNCTION AND DYNAMICS IN HUMAN ILEAL BILE ACID-BINDING PROTEIN

Gergő Horváth, Orsolya Tőke

Bile salts are synthesized from cholesterol in the liver, which in the small intestine facilitate the absorption of lipidlike compounds. In addition, they are also known as signal molecules, which have key roles in the regulation of metabolic processes. Accordingly, bile acid-controlled metabolic pathways are promising novel drug targets to treat common metabolic diseases such as atherosclerosis and type II diabetes. Human ileal bile acid-binding protein (I-BABP) is an intracellular carrier of bile salts in cells of the small intestine and has a determining role in their regulation and targeting. Previously obtained kinetic data suggest that conformational transitions likely have an important role in the binding process [1, 2]. To obtain a deeper insight into the dynamic aspects of I-BABP-bile salt interaction, we turned to NMR relaxation techniques, in particular to relaxation dispersion ( $R_{ex}$ ) measurements, which allowed us a kinetic and thermodynamic characterization of functionally related slow dynamic processes in the protein. According to our data, there is a marked difference between the free and complexed forms of the protein on the  $\mu$ s-ms timescale. In the free form, an extensive network of conformational fluctuations is detected in the C-terminal half of the protein, which cease upon complexation [3]. Assuming a two-state exchange process, temperature-dependent  $R_{ex}$  analysis shows a typical entropy-enthalpy compensation with a more disordered excited state. For a group of residues, the so-called dynamic chemical shift differences obtained from the  $R_{ex}$  data show a good correlation with the static chemical shift differences detected between the free and complexed forms of the protein suggesting that the low-populated excited state present in the free form has a conformation reminiscent of the ligated protein. Our NMR data are in agreement with a conformational selection model we proposed earlier for I-BABP and support the hypothesis of an allosteric mechanism of ligand binding. Intriguingly, the helical cap region of I-BABP appears to be rigid on the  $\mu$ s-ms timescale and likely has a less crucial role in mediating ligand entry and release than what has been proposed for intestinal fatty-acid binding protein, a well-studied member of the family of intracellular lipid binding proteins.

### REFERENCES

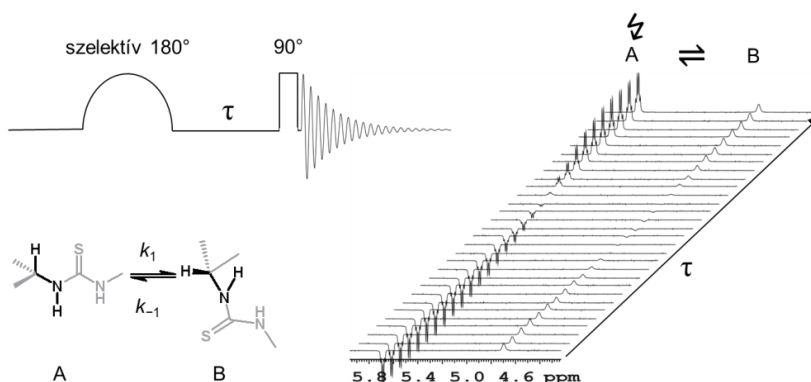
1. Tőke O, Monsey JD, DeKoster GT, Tochtrop GP, Tang C, Cistola DP: Determinants of cooperativity and site selectivity in human ileal bile acid binding protein  
BIOCHEMISTRY, 45: 727-737 (2006)
2. Tőke O, Monsey JD, Cistola DP: Kinetic mechanism of ligand binding in human ileal bile acid binding protein as determined by stopped-flow fluorescence analysis  
BIOCHEMISTRY, 46: 5427-5436 (2007)
3. Horváth G, Király P, Tárkányi G, Toke O: Internal motions and exchange processes in human ileal bile acid binding protein as studied by backbone  $^{15}\text{N}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy  
BIOCHEMISTRY, 51: 1848-1861 (2012)

# DINAMIKUS NMR-MÉRÉSEK TIOKARBAMIDOK KONFORMÁCIÓS ÁTALAKULÁSÁNAK MEGHATÁROZÁSÁRA

Mizsei Réka, Király Péter, Horváth Gergő, Tárkányi Gábor

Előadásomban olyan NMR-technikákat mutatok be, melyek az oldatban dinamikus egyensúlyban lévő, a kémiai eltolódás időskálán megkülönböztethető, molekuláris formák közötti egyensúly jellemzésére alkalmasak [1]. A hőmérsékletfüggő jelalak-analízis (LS) és a szelektív inverzió felépülés (SIR) segítségével meghatározhatóak a konformációs átalakulások aktiválási paraméterei. A két módszer különböző cseresebesség és kémiai eltolódás arány esetén alkalmazható, így kombinációjukkal szélesebb hőmérséklettartományra terjeszhető ki a vizsgálat.

Az 1. ábra a szelektív inverzió felépülés kísérlet működését szemlélteti kémiai cserében lévő rezonanciákra. Példánkban gyenge katalitikus aktivitással rendelkező, hidrogénhid donor tiokarbamid származékok gátolt H-C-N-H *anti-gauche* rotameriáját vizsgáltuk. A szelektív inverziós pulzust a nagyobb eltolódású CH protonon alkalmaztuk és ismételt kísérletekben növekvő  $\tau$  késleltetési idők mellett megfigyeljük mindkét, a cserefolyamatban résztvevő rezonanciának az intenzitás változását. A  $\tau$  függvényében ábrázolt C-H felépülési görbék alakját a populációarányok és a spin-rács relaxációs idők mellett a  $k_1$  és  $k_{-1}$  cseresebességi együtthatók határozzák meg. Ez utóbbiakat iteratív görbeillesztési módszer segítségével állapítottuk meg [2], majd beillesztettük az *Eyring*-összefüggésbe. Az SIR kísérleteket kiegészítő jelalak analízist más mérési frekvencia-skálán  $^{19}\text{F}$  NMR-spektroszkópiával végeztük el. Vizsgálatainkat kiterjesztettük a gátolt rotáció aktiválási entalpia változásának oldószer és koncentrációfüggő vizsgálatára. Ezen eredményeink segítségünkre lehetnek a katalitikus aktivitás értelmezésében.



1. ábra A szelektív inverzió felépülés kísérlet működése

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Bain AD: Chemical exchange in NMR  
PROGRESS IN NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY, 43: 63-103 (2003)
2. Bretthorst GL: Bayesian Spectrum Analysis and Parameter Estimation  
Lecture Notes in Statistics, 48, Springer-Verlag, New York, 1988

## DYNAMIC NMR STUDIES OF HINDERED ROTATION THIOUREA CONFORMERS

Réka Mizsei, Péter Király, Gergő Horváth, Gábor Tárkányi

Techniques used in variable temperature (dynamic) NMR for characterizing the equilibrium between conformers will be presented [1]. The activation parameters of the chemical exchange processes can be determined by means of temperature dependent line-shape analysis (LS) and selective inversion recovery (SIR) experiments. Since these measurements work for different exchange-rate/frequency-difference ratios combination of the two techniques extended the temperature range of the NMR experiments.

The main principles of the selective inversion recovery experiment are presented in the scheme below, for two exchanging CH resonances. In our study, the hindered H-C-N-H *anti-gauche* rotation of some selected thiourea derivatives exhibiting hydrogen donor properties and weak catalytic activity was investigated. In the SIR experiment, a selective 180° pulse is applied on one of the CH resonances and the intensity changes of both (exchanging) resonances are recorded as the function of the  $\tau$ -delay in an arrayed experiment. Besides the populations and spin-lattice relaxation times the shape of these recovery curves are governed by the  $k_1$  and  $k_{-1}$  exchange rates. These parameters were obtained from magnetization transfer analysis based on software using Bayesian probability theory [2]. Each value corresponding to a given temperature was introduced into the *Eyring* formula to get the activation parameters of the conformational equilibrium ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$ ). Complementary LS measurements were carried out on another spectrometer frequency available from  $^{19}\text{F}$  NMR spectroscopy. We also focused on the solvent and concentration dependence of the activation parameters ascribed to the hindered rotation. The experimental results may improve our understanding of the differences in the catalytic activity within the family of structurally similar thioureas.

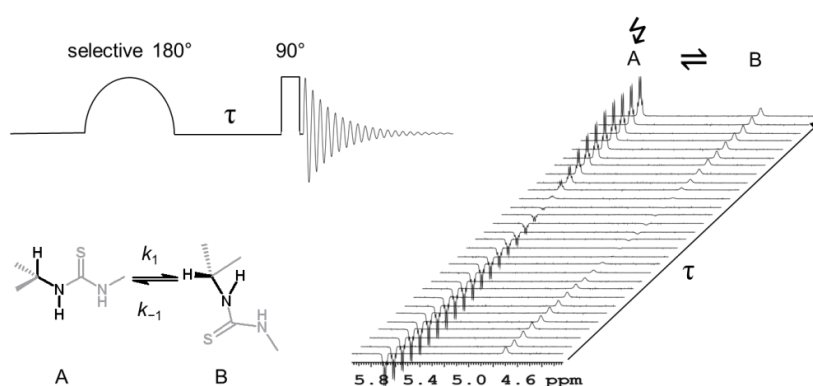


Figure 1 Selective inversion recovery experiment

### REFERENCES

1. Bain AD: Chemical exchange in NMR  
PROGRESS IN NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY, 43: 63-103 (2003)
2. Bretthorst GL: Bayesian Spectrum Analysis and Parameter Estimation  
Lecture Notes in Statistics, 48, Springer-Verlag, New York, 1988

## A DROTAVERIN SÓK KRISTÁLYOS FÁZISAINAK ÁTSZABÁSA

Holczbauer Tamás, Szabó Máté, Tóth Viola Róza, Czugler Mátyás

A gyógyszermolekulák fizikai kémiai tulajdonságainak megismeréséhez a szilárd fázisbeli szerkezetük felderítése elengedhetetlen. Oldhatóságuk, felszívódásuk és más szilárd fázissal összefüggő tulajdonságaik befolyásolásához kristályszerkezetük meghatározása további információk tárháza. Például a közismerten jó zárványképző drotaverin sók szolvátjai oldhatóságukkal, illetve szilárd fázisú formáik rendszerezésével kapcsolatban nyújthatnak érdekes összefüggéseket. A logikusan választandó vizsgálati módszer az egykristály röntgendiffrakció, amely minden szilárd fázisú további vizsgálat alapja.

A drotaverin hidroklorid sóból kiindulva több mint egy tucatnyi kristályt állítottunk elő. A nagyszámú oldószer zárvány mellett ko-kristályokat, illetve a tiszta só kristályszerkezetét is meghatároztuk. A kristályosításokban anion metatézis reakciót is megfigyeltünk. A szerkezetekből következtetéseket vonhatunk le, hogy a vegyület milyen jellegű szupramolekuláris kölcsönhatásokat alakít ki az egyes formákban.

Inclusion crystals			co-crystals		
solvent	drotaverin : guest	space group	guest	Drotaverin : guest	space group
1-propanol	2:1	P-1	urea	2:1	P-1
2-propanol	2:1	P-1	maleic acid	2:4	P-1
1-butanol	2:1	P-1	oxalic acid	1:2	P-1
<i>t</i> -butanol	2:1	P-1			
1-pentanol	2:1	P-1			
2-pentanol	2:1	P-1			
ethylene glycol	2:1	P-1			
propanoic acid	1:1	P2 <sub>1</sub> /c			
lactic acid	1:1	P2 <sub>1</sub> /c			
<i>p</i> -methylbenzyl-hidroperoxide	1:1	P2 <sub>1</sub> /c			
acetic acid - water	1:1:1	Pbca			
trifluoroacetic acid	2:1	P-1			
trifluoroacetic acid	1:3	P-1			

*Köszönjük az OTKA K-75869 projekt pénzügyi támogatását.*

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Böcskei Z, Simon K, Friesz A, Hermez I: Depogen, a Haemorheological Agent  
ACTA CRYSTALLOGRAPHICA C, C51: 1587-1590 (1995)
2. Simon K, Friesz A, Hermez I: A No-Spa, 1-(3,4-dietoxibenzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroizokinolin hidrokloridpszeudopolimoriájáról  
ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA 69: 24-29 (1999)

## CRYSTAL ENGINEERING ON THE SALT PHASE OF DROTAVERIN

Tamás Holczbauer, Máté Szabó, Viola Róza Tóth, Mátyás Czugler

Structure determination of drug molecules is essential for the exploration of their physical and chemical properties. Their crystalline state controls their solubility, absorption and other solid state properties thus their structures may provide a wealth of further information. Drotaverin salts are exemplary for their good inclusion ability of crystallization solvents, so they could give some interesting context by their solubility and by the systematisation of their solid state structures. The analytic method logically selected is x-ray diffraction, providing the basic scrutiny in the solid state. Starting from the drotaverin hydrochloride salt we made more than a dozen crystals. Besides the numerous solvent crystals we determined the crystal structures of co-crystals and crystal structures of the pure salt even. Anion metathesis reaction was also observed during some crystallization. This crystal structures may provide basis not only for systematization but also means for a conscientious manipulation of salt – like drug forms in general.

Inclusion crystals			co-crystals		
solvent	drotaverin : guest	space group	guest	Drotaverin : guest	space group
1-propanol	2:1	P-1	urea	2:1	P-1
2-propanol	2:1	P-1	maleic acid	2:4	P-1
1-butanol	2:1	P-1	oxalic acid	1:2	P-1
<i>t</i> -butanol	2:1	P-1			
1-pentanol	2:1	P-1			
2-pentanol	2:1	P-1			
ethylene glycol	2:1	P-1			
propanoic acid	1:1	P2 <sub>1</sub> /c			
lactic acid	1:1	P2 <sub>1</sub> /c			
p-methylbenzyl-hidroperoxide	1:1	P2 <sub>1</sub> /c			
acetic acid - water	1:1:1	Pbca			
trifluoroacetic acid	2:1	P-1			
trifluoroacetic acid	1:3	P-1			

*OTKA K-75869 is acknowledged for financial support to these investigations.*

### REFERENCES

1. Böcskei Z, Simon K, Friesz A, Hermecz I: Depogen, a Haemorheological Agent  
ACTA CRYSTALLOGRAPHICA C, C51: 1587-1590 (1995)
2. Simon K, Friesz A, Hermecz I: A No-Spa, 1-(3,4-dietoxibenzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroizokinolin hidrokloridpszeudopolimoriájáról  
ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA 69: 24-29 (1999)

# HUMÁN PLAZMA GLIKOPROTEINEK IZOLÁLÁSA ÉS TÖMEGSPEKTROMETRIÁS VIZSGÁLATA

Tóth Eszter, Ozohanics Oliver, Jekő Anita, Bobály Balázs, Drahos László, Vékey Károly

A glikoziláció a fehérjék egyik leggyakoribb poszt-transzlációs módosítása. A glikoziláció fontos szerepet tölt be a fehérjék szállításában, a sejtek közötti kommunikációban, az immunválaszban és a plazma glikoproteinek különböző betegségek esetén biomarker funkcióval is rendelkezhetnek, ezért a glikoproteinek tanulmányozása napjainkban fontos kutatási terület. Azonban a plazma nagyon összetett biológiai rendszer, különböző szerves és szervetlen komponenseket tartalmaz, és a fehérjék is nagyon széles koncentráció tartományban vannak benne jelen. Ez a komplexitás nagyon megnehezíti az egyes fehérjék glikozilációs mintázatának meghatározását, ezért a plazma fehérjék proteomikai vizsgálatát sok lépésből álló izolálási folyamat és mintaelőkészítés előzi meg.

Célunk, hogy a plazmából egyszerre több fehérje glikozilációs mintázatát határozzuk meg. Ehhez egy hatékony plazma frakcionálási módszer kifejlesztésére volt szükségünk. Először a plazmából szelektíven eltávolítjuk a két legnagyobb mennyiségben jelenlévő fehérjét: az albumint és az immunglobulin G-t. Az így kapott depletált plazmában lévő további fehérjék frakcionálását fordított fázisú folyadékkromatográfiával makropórusos oszlopon végezzük. Fordított fázison a fehérjéket hatékonyan tudjuk elválasztani egymástól, de az egyes fehérjékhez tartozó különböző glikoformok együtt eluálódnak. Ez lehetővé teszi, hogy egy fehérje glikozilációs mintázatát egy HPLC frakcióból határozzuk meg.

A kifejlesztett frakcionálási protokoll ugyanazon mintából szimultán sok glikoprotein vizsgálatát teszi lehetővé. A módszerrel sikeresen határoztuk meg különböző fehérjék (haptoglobin és transferrin) glikozilációs mintázatát.

Terveink a későbbiekben, hogy a kidolgozott módszert biomarker vizsgálatok során alkalmazzuk, több glikoprotein mintázatának elemzésénél.



# **SAMPLE FRACTIONATION AND MASS SPECTROMETRY ANALYSIS OF HUMAN PLASMA GLYCOPROTEINS**

Eszter Tóth, Oliver Ozohanics, Anita Jekó, Balázs Bobály, László Drahos, Károly Vékey

Glycosylation is one of the most frequent post-translational modifications of proteins. The most important roles of glycosylation are: transport of proteins, communication between cells, immune response and several human plasma glycoproteins have been proved as biomarkers for different diseases, therefore, study of glycoproteins is very important. However, plasma is a complex biological system with different inorganic and organic compounds, and contains a wide range of proteins as well. Because of this complexity the determination of single protein glycosylation pattern from plasma is unfeasible. To overcome this problem, proteomic analysis is usually preceded by extensive protein isolation and sample preparation.

Our aims are to characterize glycosylation pattern of several plasma proteins. To achieve this goal, we planned to develop an efficient plasma sample fractionation method. The first step is albumin and immunoglobulin G depletion, to remove the most abundant components. Fractionation of the remaining proteins is attempted by reversed phase HPLC using macroporous columns. Under such conditions proteins are separated with high efficiency, but different glycoforms of a protein elute together. This makes it possible to analyze the glycosylation pattern of a given protein from a single HPLC fraction.

The developed fractionation protocol allows the simultaneous analysis of several glycoproteins from plasma samples. Applying this method we have successfully determined the glycosylation pattern of glycoproteins such as haptoglobin and serotransferrin.

We plan to use the developed method for a large-scale biomarker study of different glycoproteins.

## AZ ABCG2 FEHÉRJE SZEREPE HUMÁN PLURIPOTENS ÓSSEJTEK STRESSZ ELLENI VÉDEKEZÉSÉBEN

Erdei Zsuzsa, Péntek Adrienn, Sarkadi Balázs, Apáti Ágota

Az ABCG2 multidrog transzporter elsődleges szerepe, hogy a különböző káros anyagok felhalmozódását sejtjeinkben megakadályozza. Ennek megfelelően az ABCG2 fehérje a legtöbb szövettípusban kifejeződik, sőt a szöveti progenitor/őssejt populációnak tartott SP sejtekre is jellemző ez a membránfehérje, mind humán, mind egér modellben. Lehetséges tehát, hogy az ABCG2 expresszió általánosan jellemzi a szöveti őssejt populációkat. Korábbi munkánkban megmutattuk, hogy nem csak a szöveti, hanem a pluripotens őssejt esetében is ez a fehérje a meghatározó multidrog transzporter, bár a kifejeződése populációs szinten heterogénnek mutatkozott [1].

Az ABCG2 transzporter szerepe a multidrog rezisztens fenotípus kialakulásában jól feltérképezett, azonban a fehérje normál fiziológiás funkciójának megértéséhez még nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat. Jelen munkánkban az ABCG2 kifejeződést vizsgáltuk különböző stressz hatásokra humán embrionális őssejt vonalak esetében [2]. Toxikus hatásokra, mint a mitoxantron kezelés vagy az UV fényvel való megvilágítás, a sejtek nagy része elpusztult és azt tapasztaltuk, hogy bár az ABCG2 expresszió jelentősen nem emelkedett (72 óra után sem), azok a sejtek éltek túl a toxikus hatásokat, amelyek eleve rendelkeztek ezzel a fehérjével. Ha enyhe oxidatív stressz körülményeket teremtettünk, például kis mennyiségű H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (150 μM) kezeléssel, a sejtek nem pusztultak el és egy nappal a kezelést követően nem változott az ABCG2 expresszió sem. Ez az enyhe oxidatív stressz a kezelés elején (3-6 órán belül) azonban az ABCG2 fehérje internalizációját okozta. Ez a folyamat visszafordítható, mivel 24 órával a kezelést követően visszaállt az eredeti ABCG2 expresszió.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az ABCG2 kifejeződése populációs szinten előnyös a sejtek különböző stresszre adott válaszában, és az ABCG2 dinamikus változása a sejt felszínén segít a körülményekhez való gyors alkalmazkodásban. Mindezek alapján az ABCG2 fehérje jelentős szerepet játszhat a szervezet számára nagyon fontos sejt populációk, mint például az embrionális őssejt védelmében.

*A jelen kutatásokat az OTKA, ETT és a KMOP támogatásával végeztük.*

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Apáti A, Orban TI, Varga N, Nemeth A, Schamberger A, Krizsik V, Erdelyi-Belle B, Homolya L, Varady G, Padanyi R, Karaszi E, Kemna EW, Nemet K, Sarkadi B: High level functional expression of the ABCG2 multidrug transporter in undifferentiated human embryonic stem cells *BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA*, 1778: 2700-2709 (2008)
2. Erdei Zs, Sarkadi B, Brózik A, Szabó K, Várady Gy, Makó V, Péntek A, Orbán TI, Apáti A: Dynamic ABCG2 expression in human embryonic stem cells provides the basis for stress response *EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL* (nyomdában)

## **STRESS CONDITIONS IN HUMAN PLURIPOTENT STEM CELL LINES; THE ROLE OF ABCG2 MULTIDRUG TRANSPORTER**

Zsuzsa Erdei, Adrienn Péntek, Balázs Sarkadi, Ágota Apáti

The ABCG2 multidrug transporter is known to function as an important mechanism limiting cellular accumulation of various toxic compounds. ABCG2 is widely distributed in normal tissues, moreover, it has also been indicated that ABCG2 confers the SP cell phenotype both in human and mouse progenitors and tumor cells. These findings indicate that ABCG2 expression is a conserved feature of tissue stem cells. Earlier we have shown a heterogeneous expression of ABCG2 in various pluripotent human embryonic stem cell (HESC) lines [1]. Although the role of ABCG2 protein in the development of a multidrug resistant phenotype is well studied, data about the substrates and function of this protein under normal physiological conditions are still scarce.

In this study we investigated ABCG2 expression in HESC cultures during different stress conditions. We examined the response of these cells to toxic effects caused by mitoxantrone or UV light exposure, measuring cell death and ABCG2 expression by flow cytometry [2]. When the cells were exposed to these treatments causing partial cell death, after 72 hours we could not detect an induction of the overall ABCG2 expression but most of the surviving cells were those expressing ABCG2. When we studied the effects of moderate oxidative stress conditions by using low concentration of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (150 μM), cell death was negligible and after 72 hours ABCG2 expression was unchanged. However, at the early time points (3-6 hours) of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment the internalization of ABCG2 protein from the plasma membrane was observed by immunostaining and confocal microscopy. This internalization effect was reversible after 24 hours.

In light of these results we suggest that a dynamic balance of ABCG2 expression at the population level has an advantage to promptly respond to changes in the cellular environment. Such an actively maintained heterogeneity of ABCG2 expression might be evolutionary favorable to protect valuable sanctuaries such as embryonic stem cells.

This work has been supported by OTKA, ETT and KMOP grants.

### **REFERENCES**

1. Apáti A, Orbán TI, Varga N, Nemeth A, Schamberger A, Krizsik V, Erdelyi-Belle B, Homolya L, Várady G, Padányi R, Karaszi E, Kemna EW, Nemet K, Sarkadi B: High level functional expression of the ABCG2 multidrug transporter in undifferentiated human embryonic stem cells *BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA*, 1778: 2700-2709 (2008)
2. Erdei Zs, Sarkadi B, Brózik A, Szebényi K, Várady Gy, Makó V, Péntek A, Orbán TI, Apáti A: Dynamic ABCG2 expression in human embryonic stem cells provides the basis for stress response *EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL* (in press)

## HUMÁN PLURIPOTENS ÖSSEJT EREDETŰ SZÍVIZOMSEJTEK ELŐÁLLÍTÁSA SZÍVIZOM PROGENITOR SEJTEKBŐL

Szebényi Kornélia, Péntek Adrienn, Várady György, Sarkadi Balázs, Apáti Ágota

A blasztociszta állapotú embrió belső sejtesomójából létrehozott humán embrionális összejt (hESC) vonalak fontos sajátossága, hogy megfelelő tenyésztési körülmények között folyamatosan osztódnak, és az osztódások során is megtartják pluripotenciájukat, önmegújuló képességüket. Ha a tenyésztési feltételek megváltoznak, az összejtek differenciálódni kezdenek és a legkülönbözőbb specializálódott sejtípusok, például szívizomsejtek keletkeznek belőlük.

A szívizomsejtek célzott szelektálását lehetővé tevő módszerek tárházát munkacsoportunk is gazdagította, amikor leírtuk, hogy a zöld fluoreszcens fehérjét (GFP) stabilan kifejező összejtekéből keletkező szívizom telepek GFP expressziója erőteljesebb a nem-szívizom jellegű sejtekénél, amennyiben CAG promóter hajtja meg a riportter fehérje expresszióját [1]. Gyógyszerterasztesztelésre alkalmas, nagymennyiségű szívizomsejt rutinszerű előállítására a spontán kontrakciót mutató érett szívizom sejtek kiválogatásán alapuló módszereknél alkalmasabb lehet egy a szívizom progenitor sejtek kiválogatásán és felszaporításán alapuló módszer, mivel a szívizom progenitor sejtek, ellentétben az érett szívizom sejtekkel még rendelkeznek proliferációs képességgel.

Munkánkban kimutattuk, hogy a CAG-GFP konstrukció nem csak érett szívizomsejtek, hanem szívizom progenitor sejtek izolálására is alkalmas. Vizsgálataink során olyan sejt felszíni marker kombinációt is találtunk, amely transzgen mentes összejtekéből keletkező szív-progenitor jellegű sejt populációk kiválogatását lehetővé teszi. Az izolált szívizom progenitorokból dobogó szívizom készítményeket is létrehoztunk.

Eredményeink azt mutatják, hogy a szív-progenitorok kiválogatása és érett szívizomsejtekké történő differenciáltatása alkalmas módszer olyan szívizom készítmények előállítására, amelyek segítségével a kardiotoxicitás nagyátersztő képességű eljárásokkal is tesztelhetővé válik.

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Orbán T, Apáti Á, Németh A, Varga N, Kirzsik V, Schamberger A, Szebényi K, Erdei Z, Várady G, Karászi É, Homolya L, Németh K, Gócsa E, Miskey C, Máté L, Ivics Z, Izsvák Z, Sarkadi B: Applying a “double-feature” promoter to identify cardiomyocytes differentiated from human embryonic stem cells following transposon-based gene delivery  
STEM CELLS, 27(5): 1077-1087 (2009)

# GENERATION OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELL-DERIVED CARDIOMYOCYTES FROM CARDIAC PROGENITORS

Kornélia Szabényi, Adrienn Péntek, György Várady, Balázs Sarkadi, Ágota Apáti

Human embryonic stem cells (hESCs) derived from the inner cell mass of the blastocyst stage embryo are able to proliferate and retain their pluripotency in adequate culture conditions. When the culture conditions are changed, the hESCs differentiate into more specialized cell types like cardiomyocytes (CMs).

Several methods enabling the selection of CMs have been reported before. As we have shown, CMs can be isolated based on their exceptionally high GFP (green fluorescent protein) expression level, when the CMs are derived from hESCs which stably express GFP, driven by the CAG promoter [1]. Methods enabling isolation of spontaneously contracting CMs may be less suitable for large-scale production of CMs for drug screening applications than methods based on purification and subsequent differentiation of cardiac progenitor cells, since cardiac progenitors, unlike CMs, still possess proliferative capability.

In our work we found that the CAG-GFP construct can be used for the isolation of cardiac progenitors, since cardiac progenitors, similarly to the late-type CMs, also express GFP at an exceptionally high level when the CAG promoter drives the expression of the fluorescent protein. In the course of our experiments we found a cell surface marker combination which enables the isolation of cardiac progenitors derived from hESCs, free from any transgenes. Moreover, we were able to generate spontaneously contracting CMs from the isolated cardiac progenitors.

Our results suggest that purification and subsequent differentiation of cardiac progenitors is a promising strategy to receive pure populations of cardiomyocytes even for large-scale production, supporting drug discovery applications.

## REFERENCES

1. Orbán T, Apáti Á, Németh A, Varga N, Kirzsik V, Schamberger A, Szabényi K, Erdei Z, Várady G, Karázi É, Homolya L, Németh K, Gócsa E, Miskey C, Máté L, Ivics Z, Izsvák Z, Sarkadi B: Applying a “double-feature” promoter to identify cardiomyocytes differentiated from human embryonic stem cells following transposon-based gene delivery  
STEM CELLS, 27(5): 1077-1087 (2009)

## HUMÁN PLURIPOTENS ÖSSEJTEK LÉTREHOZÁSA ÉS JELLEMZÉSE

Vőfély Gergő, Erdei Zsuzsa, Orbán I. Tamás, Nyitrai Gabriella, Apáti Ágota, Sebe Attila\*,  
Rosivall László\*, Sarkadi Balázs

A humán pluripotens őssejtek mindkét fő típusa, az embrionális (HuES) illetve az indukált (hiPS) pluripotens őssejt, új alkalmazási lehetőségeket nyújt az *in vitro* betegség modellek, gyógyszereszek kidolgozásában, valamint a fejlődésbiológiai és sejterápiás kutatások terén. Az embrionális őssejtekkel kapcsolatos immunológiai és etikai problémákra az indukált pluripotens őssejtek új, alternatív megoldást kínálnak.

Munkánk célja hiPSC klónok létrehozása, jellemzése és HuES sejtekkel való összehasonlítása, különös figyelmet fordítva a sejtek belső kalcium-szint változásainak vizsgálatára. Munkánk során az indukált pluripotens őssejteket érett emberi fibroblaszt sejtekből (HFF) programoztuk át az őssejt-állapotot meghatározó mestergénekkel (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc és a Lin28), egy transzpozon-alapú (Sleeping Beauty) génbeviteli rendszer segítségével. A hiPS sejteket egér embrionális fibroblaszt-sejteken tenyésztettük, majd immuncitokémiai és áramlási citometriás módszerekkel ellenőriztük az őssejt állapotra jellemző markereket (Oct4, Nanog, PODOX). A sejtek fejlődésbiológiai potenciálját spontán differenciációs modellben vizsgáltuk. Az intracelluláris kalcium szint változásainak vizsgálatához a sejteket fluoreszcens kalcium indikátor fehérjével (Fluo4-AM) feltöltöttük, majd különböző kémiai ágensekkel indukáltunk kalcium szignálokat.

Megfigyeléseink szerint a hiPSC és HuES sejtek nagyon hasonlóan expresszálják az őssejt markereket és differenciációs potenciáljuk is hasonló. Mindkét sejtípus pluripotens, és képes mindhárom csíralemez (ekto-, mezo- és endoderma) irányába differenciálódni. Az ATP, LPA, tripszin valamint az angiotenzin II kalcium-szint növekedést okozott, míg a GABA, a hisztamin és a trombin semmiféle változást nem okozott egyik sejtfeleségben sem. Eredményeink alapján elmondható, hogy az általunk létrehozott hiPS sejtek számos szempontból megfelelnek az őssejteket jellemző kritériumoknak, így valóban jól alkalmazható alternatív források lehetnek a sejtbiológiai és a gyógyszerfejlesztési kísérleteknek.

\*Semmelweis Egyetem, Kóréletani Intézet, Budapest

## GENERATION AND CHARACTERIZATION OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS

Gergő Vőfély, Zsuzsa Erdei, Tamás I. Orbán, Gabriella Nyitrai, Ágota Apáti, Attila Sebe\*,  
László Rosivall\*, Balázs Sarkadi

Human pluripotent stem cells provide new possibilities in generating *in vitro* disease models for drug screening and for gene- and cell therapy. Human embryonic stem cells (HuES) have several limitations in this regard, including ethical and immunological concerns. Therefore, the reprogramming of somatic cells into a pluripotent state, resulting in induced pluripotent stem cells (iPSCs), became a valuable alternative source.

Our aims were the generation and characterization of hiPSC and their comparison to HuESC, especially focusing on cellular calcium signals. In this work human iPSCs were generated from human foreskin fibroblasts (HFF), by introducing the reprogramming factors (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc, and Lin28) in a single expression cassette, using the *Sleeping Beauty* transposon system. After iPSC generation, the pluripotent cells were grown on mouse embryonic fibroblast feeder cells. Determination of pluripotency was achieved by immuno-staining and flow-cytometry examination of stem cell markers (Oct4, Nanog, PODOX). Differentiation capacity was examined by using a spontaneous differentiation model. The cellular calcium responses were induced by various ligands and detected after loading the cells with the fluorescent calcium indicator, Fluo-4.

We found that both cell types showed the proper expression of markers of pluripotency, and gave similar differentiation patterns to form all cell types of the three germ lines (ecto-, meso-, and endoderm). The calcium signals induced by ATP, LPA, trypsin and angiotensin II were comparable in hiPS and HuES cells. There was no calcium signal evoked by thrombin, histamine or GABA in the PSCs. Our data indicate that the generated hiPS cells in many aspects are similar to the HuES cells and suggest that iPSCs may be used as an alternative model for drug screening studies.

\*Semmelweis University, Institute of Pathophysiology, Budapest

# A $\gamma$ -VALEROLAKTON ÉS A LEVULINSAV-ETILÉSZTER REAKCIÓKINETIKAI KUTATÁSA

Farkas Mária

Közismert tény, hogy a rendelkezésre álló kőolaj és földgázkészletek belátható időn belül kimerülnek, ezért szükséges a fosszilis alapú energia és vegyipari alapanyagok kiváltása megújuló energiahordozókra és alapanyagokra. A megújuló bioanyagok sorába tartoznak az úgynevezett „második generációs” bioüzemanyagok és szerves vegyipari alapanyagok, amelyeket az étkezési célokra nem használható biomasszából állítanak elő [1]. Különösen ígéretes bioanyagok a gamma-valerolakton (GVL) és a levulinsav-etilészter (ELA) [2]. Reakciókinetikai vizsgálatuk érdekes és fontos alapkutató és gyakorlati, égsékémiai és légkörkémiai szempontból egyaránt.

A GVL és ELA reakciókinetikai vizsgálatát az úgynevezett „direkt” kísérleti módszerek alkalmazásával végeztem, amikor a reagáló atomok és szabadgyökök megfigyelése közvetlenül történik [3]. Az OH + GVL reakció tanulmányozására az impulzuslézer-fotolízist (PLP) és a gyorsáramlásos (DF) módszert alkalmaztam [4].

A szobahőmérsékleten meghatározott sebességi együtthatók jól egyeznek, így megállapíthatjuk, hogy a tanulmányozott reakciónak nincs nyomásfüggése. A gyorsáramlásos módszerrel elvégeztem a reakció hőmérsékletfüggésének vizsgálatát a 298–423 K hőmérséklettartományban. Megállapítottam, hogy a sebességi együttható csak kis mértékben nő a hőmérséklettel.



*1.ábra A lökéshullámcső berendezés (ST)*

Az ELA termikus bomlásának vizsgálatát egy külföldi tanulmányút keretében az 1. ábrán látható lökéshullámcső berendezésben (ST) végeztem. A reakció kinetikáját a bomlás során keletkező H-atom rezonancia-abszorpciós (ARAS) detektálásával tanulmányoztuk. Az 1300–1500 K hőmérséklet tartományban elvégzett kísérletek alapján a bomlási reakcióra a

korábbi várakozásokkal szemben, jóval kisebb aktiválási energia értéket kaptunk.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Hayes D. J: An examination of biorefining processes, catalysts and challenges  
CATALYSIS TODAY, 145: 138-151 (2009)
2. Horváth I. T, Mehdi H, Fábos V, Boda L, Mika L. T: Gamma-valerolactone: A sustainable liquid for energy and carbon-based chemicals  
GREEN CHEMISTRY, 10: 238-242, (2008)
3. Farkas M, Illés Á, Petri B, Dóbbé S: Direct rate constant for the reaction of OH radicals with the biofuel molecule ethyl levulinate  
REACTION KINETICS, MECHANISMS AND CATALYSIS, 104(2): 251-257 (2011)
4. Farkas M, Szabó E, Zsibrita D, Dóbbé S, Lendvay G: Kinetics and mechanism of the reaction of OH radicals with  $\gamma$ -valerolactone in the gas phase  
THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY (benyújtva, 2012)



## REACTION KINETIC STUDY OF $\gamma$ -VALEROLACTONE AND ETHYL LEVULINATE

Mária Farkas

It is well known that reserves of crude oil and natural gas will be exhausted in the foreseeable future. It is therefore necessary to find renewable substitutes for fossil fuels and fossil-based chemical feedstocks. The renewable, so-called „second-generation” (2G) biofuels and organic feedstocks are produced from non-edible hemicellulosic biomass [1]. Especially promising 2G biomaterials are the  $\gamma$ -valerolactone (GVL) and ethyl levulinate (ELA) [2]. Reaction kinetic studies of GVL and ELA are interesting and important from a basic scientific point of view and also for practical reasons related to combustion and atmospheric chemistry.

I have performed kinetic investigations of GVL and ELA by using „absolute” experimental methods, when the reacting atoms and free radicals are observed directly [3]. Rate coefficients for the reaction of GVL with OH radicals have been determined by employing both the fast discharge flow (DF) and pulsed laser photolysis (PLP) experimental techniques [4].

The rate coefficients determined with the two methods agree well with each other at room temperature implying that the studied reaction has no pressure dependence. The temperature dependence of the OH + GVL reaction was studied in the temperature range of 298 - 423 K using the DF method. The rate coefficient has been found to increase only slightly with increasing temperature.

The thermal decomposition of ELA was studied in the shock tube (ST) apparatus that is shown in Fig. 1 during my study tour in Germany. In the decomposition reaction of ELA, hydrogen atoms are



formed which are detected by H-atom resonance absorption. The ST experiments were carried out in the temperature range of 1300 - 1500 K. The activation energy of the decomposition reaction has been found much smaller than expected previously.

**Figure 1** The shock tube apparatus (ST)

### REFERENCES

1. Hayes D. J: An examination of biorefining processes, catalysts and challenges  
CATALYSIS TODAY, 145: 138-151 (2009)
2. Horváth I. T, Mehdi H, Fábos V, Boda L, Mika LT: Gamma-valerolactone: A sustainable liquid for energy and carbon-based chemicals  
GREEN CHEMISTRY, 10: 238-242 (2008)
3. Farkas M, Illés Á, Petri B, Dóbe S: Direct rate constant for the reaction of OH radicals with the biofuel molecule ethyl levulinate  
REACTION KINETICS, MECHANISMS AND CATALYSIS, 104(2): 251-257 (2011)
4. Farkas M, Szabó E, Zsibrita D, Dóbe S, Lendvay G: Kinetics and mechanism of the reaction of OH radicals with  $\gamma$ -valerolactone in the gas phase  
THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY (submitted, 2012)

# AZ ÉGHAJLATVÁLTOZÁS ÉS A LÉGKÖR KÉMIAJÁNAK KAPCSOLATÁRÓL

Zügner Gábor László

Napjaink légkörkémiailag kutatásainak középpontjában annak vizsgálata áll, hogy a világméretű felmelegedésnek milyen hatása van a légkör kémiai összetételének megváltozása hogyan hat vissza az éghajlatváltozásra. Kevésbé ismert, hogy a légkörben található, kémiaiilag aktív üvegházhatású gázok éghajlati terhelő hatása összemérhető a szén-dioxidéval, annak közel 50%-át teszi ki [1]. Közülük az egyik legfontosabb a troposzférában található ózon (a "rossz ózon"), ami egészségkárosító és toxikus hatású (városi szmog), így az éghajlatváltozás szoros kapcsolatban áll a levegő minőségével is. Ugyancsak jelentős az éghajlati felmelegítő hatása a halogéntartalmú szénhidrogéneknek, amelyek döntő többsége az emberi tevékenység révén (közlekedés, ipar, háztartások) kerül a légkörbe. A halogéntartalmú szerves anyagok közül az úgynevezett HFC-anyagok ("hydro-fluoro-carbons") éghajlati terhelő hatása válik egyre inkább jelentőssé [2]. Ezek a főleg légkondicionálásra használt anyagok a klórtartalmú freonok helyettesítésére születtek, nem károsítják a Földet védő ózonréteget, azonban többségükben erősen üvegházhatású gázok. Így érthető, hogy a hűtőközegek fejlesztésének egyik legfontosabb szempontja az üvegházhatás tényezőjük (GWP értékük) csökkentése. Egy ígéretes új hűtőanyag a HFC-161 ( $C_2H_5F$ ), amelynek GWP értéke nagyságrendekkel kisebb, mint pl. a legnagyobb mennyiségben használt HFC-134a ( $CF_3CH_2F$ ) hűtőanyagé. Nem volt azonban korábban ismert, hogy a HFC-161 légköri lebomlása során nem keletkezik-e belőle más üvegházhatású gáz.

Előadásomban részletesebben az éghajlatváltozás és a légkör kémiaiájának kölcsönhatásával foglalkozom, emellett röviden bemutatom a HFC-161 hűtőanyag légköri lebomlásának laboratóriumi reakciókinetikai és fotokémiai kutatási eredményeit. Az etil-fluorid a légkörben hidroxilgyökkel reagál el elsősorban, amely reakcióra új sebességi együttható értéket határoztam meg. Fotooxidációs lebomlása során acetyl-fluorid keletkezik, ennek a lebomlási köztiterméknek részletesen vizsgáltam a fotokémiai sajátságait. Eredményeim alapján a két molekula légköri élettartamára  $\tau(C_2H_5F) = 109$  nap, és  $\tau(CH_3COF) = 1$  év értékeket adtam meg. Ezek a viszonylag rövid élettartamok azt jelentik, hogy a hűtőközegeként javasolt HFC-161 valószínűleg valóban környezetbarát, légköri lebomlása nem vezet a környezetet károsító, illetve erősen üvegházhatású melléktermékek keletkezésére [3].

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Solomon S, Qin D, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL: Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change  
IPCC, Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA (2007)
2. Velders GJM, Fahey DW, Daniel JS, McFarland M, Andersen SO: The large contribution of projected HFC emissions to future climate forcing  
PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 106: 10949-10954 (2009)
3. Zügner GL, Farkas M, Szilágyi I, Sarzynski D, Dóbbé S, Song X, Wang B: Experimental and theoretical study on the atmospheric fate of HFC-161 ( $C_2H_5F$ ) and its degradation intermediate acetyl-fluoride ( $CH_3C(O)F$ )  
PHYSICAL CHEMISTRY CHEMICAL PHYSICS (előkészületben, 2012)

## ATMOSPHERIC CHEMISTRY AND CLIMATE COUPLING

Focus of recent atmospheric chemistry research is the basic question of how global warming affects the chemistry of the atmosphere, and how the composition change caused by atmospheric reactions feeds back to climate change. It is relatively little known that climate forcing of the chemically active greenhouse gases (GHGs) is approximately 50% of that of the most important GHG, carbon dioxide [1]. Among the chemically active GHGs tropospheric ozone (the “bad ozone”) is very important. Ozone is a toxic gas causing health problems, it is a constituent of urban smog, therefore the climate change is closely related to the quality of air. The climatic forcing of halogenated hydrocarbons is also significant, most of which have anthropogenic origin (traffic, industry, households). The GHG effect of the so called HFCs (hydro-fluoro-carbons) becomes more and more significant [2]. These substances, which are replacements of the chlorine containing Freon’s, do not damage the Earth’s protecting ozone layer, but most of them are strong greenhouse gases. Thus, it is understood that one of the most important aspects of the development of air conditioners is the reduction of their global warming potential (GWP). A new promising refrigerant is HFC-161 ( $C_2H_5F$ ), the GWP value of which is orders of magnitude smaller than that of the most frequently used HFC-134a ( $CF_3CH_2F$ ). It was not known however, if the atmospheric degradation of HFC-161 would lead to the formation of strong greenhouse gases or compounds harmful to the environment.

In my lecture, I present in most detail the different aspects of the coupling between climate change and atmospheric chemistry and will give a brief account of the laboratory reaction kinetics and photochemical results that are related to the atmospheric chemistry of HFC-161. The ethyl-fluoride reacts mostly with OH radicals in the atmosphere for which I have determined new reaction rate coefficients. During its atmospheric degradation acetyl-fluoride is formed as a reactive intermediate. I have studied the photochemistry of  $CF_3COF$  in detail. Utilizing my laboratory results I have proposed the following atmospheric lifetimes for the two molecules:  $\tau(C_2H_5F) = 109$  day and  $\tau(CH_3COF) = 1$  year. These relatively short lifetimes imply that the recently proposed HFC-161 refrigerant is probably an environmentally friendly Freon substitute. Its atmospheric degradation does not lead to environmentally harmful or strong greenhouse gases [3].

## REFERENCES

1. Solomon S, Qin D, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL: Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change  
IPCC, *Cambridge University Press*, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA (2007).
2. Velders GJM, Fahey DW, Daniel JS, McFarland M, Andersen SO: The large contribution of projected HFC emissions to future climate forcing  
PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 106: 10949-10954 (2009)
3. Zügner GL, Farkas M, Szilágyi I, Sarzynski D, Dóbe S, Song X, Wang B: Experimental and theoretical study on the atmospheric fate of HFC-161 ( $C_2H_5F$ ) and its degradation intermediate acetyl-fluoride ( $CH_3C(O)F$ )  
PHYSICAL CHEMISTRY CHEMICAL PHYSICS (előkészületben)

## A SHADOO OVEREXPRESSZIÓ HATÁSA A PRPACR ÁLTAL OKOZOTT ANTIBIOTIKUM ÉRZÉKENYSÉGRE

A prion fehérjének központi szerepe van különféle neurodegenerációs betegségekben, amelyeket összefoglaló néven fertőző szivacsos agylágyulásoknak (*transmissible spongiform encephalopathy*, TSE) nevezünk. Ezekben a betegségekben az agy meghatározott területeinek spongiform elváltozása, az idegsejteknek a pusztulása figyelhető meg. A beteg állatokból, illetve emberekből kimutatható a fehérjének egy megváltozott, abnormális konformációjú formája, a PrP<sup>Sc</sup>.

Azoknak a PrP konstrukcióknak az expressziója, amelyek deléciókat tartalmaznak a fehérje N-terminális, flexibilis domainjén található Centrális Régióban (CR), a TSE-hez hasonlóan neurodegenerációs tüneteket okoz PrP<sup>C</sup>-hiányos egerekben, illetve kisgyei granuláris primer sejt kultúrákban. Fontos különbség a TSE-khez képest, hogy míg azokban a betegségekben a vad típusú endogén prion fehérje szubsztrátként szolgál, konformáció-átalakuláson megy át és jelenléte szükséges ahhoz, hogy egy állatot meg lehessen fertőzni (a PrP hiányos egerek rezisztensek a prionfertőzésre). A PrP $\Delta$ CR által okozott hatások nagy mértékben csökkennek/megszűnnek, vad típusú PrP koexpressziója esetén mind egér, mint primary sejt kultúra modellek esetén.

A PrP $\Delta$ CR, illetve más, hasonló deléciós mutáns PrP expressziója megnövekedett érzékenységet okoz bizonyos antibiotikumokra, és szelekciós ágensekre immortalizált, valamint primary sejt kultúrákban. Vad típusú PrP koexpresszió ezt az fenotípust is megszünteti.

A Shadoo fehérje (Sho) a Prion fehérje család legújabb tagja. Ugyan a fehérje pontos funkciója nem ismert, de számos adat szerint a fehérje képes átvenni a PrP néhány funkcióját, pl. primary kultúrákban kivédi a PrP $\Delta$ CR által okozott spontán toxicitást ugyanúgy, ahogy azt a vad típusú PrP képes megtenni.

Ebben a munkában azt vizsgáltuk meg, hogy a Shadoo jelenléte képes-e megszüntetni a PrP $\Delta$ CR által okozott antibiotikum érzékenységet, ahogy azt a vad típusú PrP koexpressziója teszi.

## **THE CONSEQUENCE OF SHADOO OVEREXPRESSION ON THE DRUG HYPERSENSITIVITY CAUSED BY PRP $\Delta$ CR**

Antal Nyeste

Prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies are spongiform degenerations of the brain with variable degree of amyloid plaque formation, caused by the accumulation of an abnormal isoform of the cellular prion protein, referred as PrP<sup>Sc</sup>.

Prion protein constructs with deletions in their N-terminal flexible domains involving the Hydrophobic Cluster or the Central Region ( $\Delta$ CR) has a neurotoxic phenotype when expressed in PrP knockout transgenic mice. Although infectious matter did not form in these transgenic mice, the coexpression of wild type PrP seems to eliminate the neurotoxic phenotype making these deletion constructs ideal to study how the physiological function of PrP<sup>C</sup> might be subverted to produce neurotoxic effects.

Expressing PrP $\Delta$ CR, or other N-terminally truncated PrP constructs in mammalian cell lines was shown to cause hypersensitivity to certain antibiotics. This drug hypersensitive phenotype can be also rescued by co-expression of wild type PrP<sup>C</sup>.

The Shadow of Prion protein, or Shadoo is the newest member of the prion protein family. The physiological function of this protein is mostly unknown, but various models suggested that Shadoo may have overlapping functions with the prion protein. Like PrP<sup>C</sup> it also ameliorated the excitotoxicity caused by glutamate, in cultured cells. Furthermore, it rescued cells from spontaneous apoptosis caused by a toxic deletion mutant of PrP in transiently transfected primary cell cultures as well as in various immortalized cell lines.

Here we examined if the hypersensitivity to Zeocin caused by PrP $\Delta$ CR could also be rescued by the Shadoo protein.

## A SHADOO ÉS A PRION FEHÉRJE SEJTMAGI LOKALIZÁCIÓJA ÉS TRANSPORTJA

Tóth Eszter\*

A prion betegségek minden esetben halálos kimenetelű neurodegeneratív betegségek, melyek kialakulásában központi szerepe van a celluláris Prion fehérjének. A prion fehérje családnak további két tagja ismert, a Doppel és a nemrégiben felfedezett Shadoo fehérje. A Shadoo fehérje bizonyos kísérleti felállásokban a Prion fehérje funkcionális analógjának mutatkozott és több szerkezeti motívumban is hasonlít a Prion fehérje rendezetlen N-terminálisához. Ilyen hasonlóságok a repeat régiók mindkét fehérje N-terminálisán, a hidrofób domének. A Prion fehérje pontos funkciója, különös tekintettel a betegség kialakulására egyelőre nem ismert.

Jelen munkánkban a Shadoo és Prion fehérjék sejtszintű lokalizációját, nukleáris lokalizációs szignálját, valamint sejtmagi transzportját vizsgáltuk.

Azonosítottunk egy nukleáris lokalizációs szignált (NLS) a Shadoo fehérje pozitívan töltött N-terminálisában, mely képes a fehérjét a sejtmagban és a nucleolusban feldúsítani még a szekréciós szignál jelenlétében is. Csak aktív transzportot lehetővé tevő, nagyméretű fehérjével fúzionáltatva a Shadoo fehérje NLS-e nem volt képes magi transzportot előidézni, azonban az aktív folyamatok blokkolásakor, hűtés hatására vagy éheztetésre, a GFP-NLS<sup>Sho</sup> sejtmagi dúsulása a nucleolusok kivételével megszűnt.

\*ELTE TTK, Anatómia, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék

## NUCLEAR LOCALIZATION AND TRANSPORT OF SHADOO AND PRION PROTEINS

Eszter Tóth\*

Prion protein (PrP) that is known for its central role in transmissible spongiform encephalopathies has been reported to possess two nuclear localization signals (NLS) and localize in the nuclei of certain cells in various forms. Shadoo protein (Sho) - newest member of the Prion protein family - shares structural similarities and functional analogies with PrP.

We aimed to investigate the cellular localization of these proteins, identify the NLS and characterize the nature of the nuclear transport mediated by the NLS of either Sho or PrP.

We identified a nuclear localization signal in Sho. The NLS is located in the N-terminal, positively charged region of Shadoo - from aa. 25 to aa. 61 - and seems to mediate the nuclear and nucleolar enhancement of Sho even in the presence of an ER-targeting signal sequence.

We found that Sho's NLS was not able to direct those fusion constructs which cannot diffuse freely through the nuclear pore complex, to the nucleus. After energy depletion the nuclear enhancement of a Sho-GFP constructs (that are able to diffuse freely into the nucleus) was abolished, but the nucleolar signal remained unchanged suggesting a binding partner of Sho in the nucleolus.

\*Eötvös Loránd University, Department of Anatomy, Cell- and Developmental Biology

# FORDÍTOTT FÁZISÚ KROMATOGRÁFIÁS TÖLTETEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA PROTEINEK ISZOLÁLÁSÁRA

Bobály Balázs \*, Tóth Eszter

Munkánk során proteinek izolálásával és poszttranszlációs módosulásaik vizsgálatával foglalkozunk. Hosszú távú kutatási célunk potenciális N-glikozilált protein biomarkerek felfedezése. A proteineket humán vérplazmából, többféle dúsítási eljárással, köztük RP-HPLC frakcionálással izoláljuk, majd az izolátumokat nanoUPLC-MS/MS módszerrel vizsgáljuk. A hatékony izolálási módszer kidolgozásához ismerni kell az alkalmazott töltet tulajdonságait és optimalizálni kell az analitikai protokollt.

Proteinek elválasztásában a fordított fázisú kromatográfia ígéretesebb paraméterekkel (szelektivitás, csúcskapacitás) rendelkezik a többi kromatográfiai technikánál. A töltet minőségét (Van Deemter görbe, hidrofóbicitás, hidrofób szelektivitás, ioncserélő és H-kötő kapacitás, stb.) általában kis molekulákkal jellemzik. Az így kapott eredmények azonban nehezen extrapolálhatóak proteinek elválasztására. Biológiai makromolekulák esetében a visszatartást meghatározó tényezők meglehetősen heterogének. A hidrofób kölcsönhatás mellett kifejezettebb szerepet kapnak az erősebb (kvázi irreverzibilis), ioncserés és H-hidas kölcsönhatások [1]. Nagyméretű molekulák elválasztásakor gátolt pórus diffúzió léphet fel. Ezek a jelenségek hatással vannak a proteinek visszanyerésére [2]. Korlátozott visszanyerés csökkenti a módszer érzékenységét és megbízhatóságát. Proteinek izolálása során ismerni kell tehát, hogy az injektált mennyiség mekkora része eluálódik kromatográfiai csúcsként (legyűjthető frakcióban). A visszanyerés és a töltet minőségének ismeretében lehetőség nyílik az adott izolálási feladatra legalkalmasabb töltet kiválasztására. A kromatográfiai körülmények ( $C_{TFA/FA}$ ,  $T$ ,  $\Delta P$ ) optimalizálásával a visszanyerés tovább javítható.

Vizsgálataink során több, proteinek elválasztására dedikált kolonnát teszteltünk különböző proteinekkel. A visszanyerési kísérletek során UPLC-UV méréseket végeztünk. A proteineket azonos kromatográfiai körülmények között injektáltuk az oszlopra és a detektorba. A visszanyerésket a kapott csúcsterületek arányából becsültük.

\* BME, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Fekete S, Berky R, Fekete J, Veuthey JL, Guilleme D: Evaluation of recent very efficient wide-pore stationary phases for the reversed-phase separation of proteins  
JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, 1252: 90-103 (2012)
2. Reh E, Hahn B, Lamotte S: Evaluation of stationary phases for 2-dimensional HPLC of proteins Part 1. Validation of commercial RP-columns  
JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B, 844: 204-212 (2006)



# COMPARATIVE STUDY ON CHROMATOGRAPHIC COLUMNS FOR THE REVERSED PHASE ISOLATION OF PROTEINS

Balázs Bobály\*, Eszter Tóth

Our long term research aim is to investigate glycosylated human plasma and tissue proteins as potential biomarkers. As part of this project, we are utilizing various protein enrichment and isolation protocols, including RP-HPLC fractionation. While the HPLC methodology is well established for small molecules, for macromolecules it is far from being straightforward. To do protein fractionation efficiently, one has to test and optimize analytical protocols; in this communication we present our results investigating properties of various HPLC columns with respect to protein analysis.

For separating proteins, reversed phase chromatography has valuable benefits compared to other chromatographic techniques (selectivity, peak capacity). The quality of the packing (Van Deemter plot, hydrophobicity, hydrophobic selectivity, ion exchange capacity, hydrogen bonding capacity, etc.) is typically characterised only for small molecules. However, retention of proteins on the stationary phases is governed by different interactions. The role of stronger (quasi irreversible) interactions (H-bonding and ion exchange activity) and hampered pore diffusion are more pronounced for proteins, than in the case of small molecules [1], resulting in poor recovery rates of biological macromolecules [2], decreasing sensitivity and reliability of the method. Therefore, it is essential to know and to optimize protein recovery. Knowing figures of merit (including protein recovery) for various columns, the appropriate column for a given isolation task can be selected. By the optimisation of the chromatographic parameters ( $C_{TFA}$  or  $F_A$ ,  $T$ ,  $\Delta P$ ), further enhancement of the recoveries could be reached.

Different columns dedicated for protein separation were tested using various protein standards. Data was collected from HPLC-UV runs. The proteins were injected onto the column and directly into the detector (without column) in the same chromatographic conditions. Recoveries were estimated from the registered peak areas.

\*BUTE, Department of Inorganic and Analytical Chemistry

## REFERENCES

1. Fekete S, Berky R, Fekete J, Veuthey JL, Guillaume D: Evaluation of recent very efficient wide-pore stationary phases for the reversed-phase separation of proteins  
JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, 1252: 90-103 (2012)
2. Reh E, Hahn B, Lamotte S: Evaluation of stationary phases for 2-dimensional HPLC of proteins Part 1. Validation of commercial RP-columns  
JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B, 844: 204-212 (2006)

## NUKLEOTIDOK MEGHATÁROZÁSA FLUORESzcENS SZENZORRAL

Hessz Dóra, Baranyai Péter, Bitter István,\* Héja László, Kardos Julianna, Kubinyi Miklós

Az elmúlt évtizedekben az érdeklődés középpontjába kerültek a nukleozid-polifoszfátokat – más néven nukleotidokat felismerő molekulák, mivel a nukleotidok alapvető fontosságúak például a DNS és RNS szintézisének valamint a sejtek energiaháztartásában, ugyanakkor kevés olyan teszt létezik, amellyel gyorsan és szelektíven meghatározhatók. A nukleotid-szelektív szenzor-molekulákkal nem csak a mennyiségi meghatározás lenne lehetséges, hanem akár annak változása is követhető lenne, végső célként használhatóak lehetnek monitorozásra, az élő szervezetben végbemenő változások megfigyelésére. [1.]

Kutatásaink során podand típusú szenzorokat vizsgáltunk. A podandok felépítésüket tekintve egy távtartó egységből (spacer) állnak, melyhez kapcsolódik két vagy több „kar”, amelyeken található egy molekula felismerő rész, valamint a detektáláshoz szükséges – esetünkben fluorofór – csoport. Vizsgálataim során kétkarú szenzorokkal dolgoztam. [2.]

A szenzor molekula úgynevezett „turn-on” fluoreszcenciát mutat bizonyos nukleozid-polifoszfátokkal jelenétében. Vizsgálataim során ATP, ADP, AMP, GTP, UTP, UDP nukleotidokkal szembeni szelektivitást vizsgáltam vizes oldatban. Ennek eredményeként elmondható, hogy a vizsgált szenzorok közül egy érzékeny ATP-re, kis mértékben UTP-re és GTP-re, mindamellet a többi vizsgált nukleotiddal nem lép számottevő kölcsönhatásba.

Célkitűzésünk a szenzor molekula és a nukleotidok reakcióinak jellemzése spektroszkópiai módszerekkel, továbbá – az MFI neurokémikusaival együttműködve – megvizsgálni a szenzor alkalmazhatóságát idegsejtekben lejátszódó folyamatok vizsgálatában.

\* BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Wang D, Zhang X, He C, Duan C: Aminonaphthalimide-based imidazolium podands for turn-on fluorescence sensing of nucleoside polyphosphates  
ORGANIC AND BIOMOLECULAR CHEMISTRY 8: 2923-2925 (2010)
2. Czirok JB, Bojtár M, Baranyai P, Drahos L, Kubinyi M, Bitter I: Amino-naphthalimide-based dipodal imidazolium/triazole receptors for fluorescent sensing of GTP and ATP  
SENSORS AND ACTUATORS: B CHEMICAL (benyújtva)

## A NEW FLUORESCENT SENSOR FOR DETERMINATION OF NUCLEOSIDE POLYPHOSPHATES

Dóra Hessz, Péter Baranyai, István Bitter\*, László Héja, Julianna Kardos, Miklós Kubinyi

In the past decades a great attention has been focused on the molecular recognition of nucleoside polyphosphates – also called nucleotides - because they play a major role in several key biological processes as the building blocks of DNA and RNA, and the energy carriers in living cells. There are, however, only a few tests for the measurement of the concentration of nucleotides, which are fast and selective. Nucleotide selective molecular receptors can be used not only for quantitative measurements, but also for studying the spatial and temporal variation of nucleotides in living cells, in other words, for monitoring biochemical processes in living organisms. [1.]

We studied novel fluorescent nucleotide receptors, with podand structure. The podands consist of a spacer and two or more arms, the latter include a receptor site and a marker unit – which is a fluorophor group in our case.

Our sensors show „turn-on” fluorescence in the presence of some nucleoside-polyphosphates. Comparing the spectral changes upon the addition of ATP, ADP, AMP GTP, UTP and UDP nucleotides to the aqueous solutions of our sensors, one of the sensors was found sensitive to ATP, less sensitive to GTP and UTP, whereas the other nucleotides did not cause any significant spectral variation. [2.]

The goals of the present work are to describe the reaction between the new receptors and nucleotides on the basis of spectroscopic experiments, and – in cooperation with the neurochemists of the Institute of Molecular Pharmacology - to study the usability of the best performing sensor for the examination of processes in nerve-cells.

\*Department of Organic Chemistry and Technology, Budapest University of Technology and Economics

### REFERENCES

1. Wang D, Zhang X, He C, Duan C: Aminonaphthalimide-based imidazolium podands for turn-on fluorescence sensing of nucleoside polyphosphates  
ORGANIC AND BIOMOLECULAR CHEMISTRY 8: 2923-2925 (2010)
2. Czirik JB, Bojtár M, Baranyai P, Drahos L, Kubinyi M, Bitter I: Amino-naphthalimide-based dipodal imidazolium/triazole receptors for fluorescent sensing of GTP and ATP  
SENSORS AND ACTUATORS: B CHEMICAL (submitted)

## 1-ES ÉS 2-ES TÍPUSÚ IZOCITRÁT DEHIDROGENÁZ MUTÁCIÓK AKUT MYELOID LEUKÉMIÁBAN

Magdalena Koszarska\*, Bors András\*, Orbán Tamás, Bártai Árpád\*\*, Sipos Andrea\*\*, Fekete Sándor\*\*, Masszi Tamás\*\*, Sarkadi Balázs, Tordai Attila\*, Andrikovics Hajnalka\*

Az 1-es és 2-es típusú izocitrát dehidrogenáz (*IDH1* és *2*) mutációit a közelmúltban azonosították az akut myeloid leukémia (AML) patogenetikai hátterében. Vizsgálatunk célja az *IDH* mutációk gyakoriságának, klinikai és prognosztikai jellemzőinek feltérképezése volt magyar AML betegek csoportjában.

Egy intézetben konszekutív módon diagnosztizált AML betegeket (n=376; életkor: 51 év; [16-93 év]) vizsgáltunk. Az *IDH* mutációkat allél-specifikus PCR módszerrel azonosítottuk. *IDH1* és *IDH2* mutációk kizárólag egymástól függetlenül fordultak elő az azonosított 32 (8,5%) és 28 (7,5%) esetben. Az *IDH1* vizsgálata során az R132C (43,7%) és R132H (31,2%) mutációk voltak a leggyakoribbak. Az *IDH2* esetében R140Q (71,4%) és R172K mutációkat (28,6%) azonosítottunk. *IDH* mutáció pozitív AML betegek esetén a következő klinikai jellemzőket lehetett megfigyelni a diagnózis időpontjában: idősebb életkor (p=0,001), magasabb trombocita szám (p=0,001), közepes rizikócsoportba sorolható karyotípus gyakori előfordulása (p<0,0001), *NPM1* mutáció gyakori társulása (p=0,022) és az *ABCG2* gén alacsonyabb mRNS expressziós szintje (p=0,006). Meglepő módon bizonyos *IDH* mutációk eltérő gyakorisággal társultak az *NPM1* mutációval (*IDH1* R132C esetek 14%-ában, R132H esetében 70%-ában (p=0,02); *IDH2* R140Q esetek 47,4%-ában, R172K hordozóknál 0%-ában (p=0,02) fordult elő *NPM1*). A remissziós és a relapszus gyakoriság, illetve az összesített túlélés (OS) tekintetében nem volt különbség az *IDH1*/*IDH2* mutációt hordozók és a vad típust hordozók között. Az *IDH1* R132H mutáció negatívan befolyásolta az OS-t (p=0,02).

Megfigyeléseink szerint, a közös patogenetikai háttér ellenére az eltérő *IDH* mutációk eltérő klinikai és prognosztikai jellemzőkkel bírhatnak.

\* Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Budapest

\*\* Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

## ISOCITRATE DEHYDROGENASE 1 AND 2 MUTATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Magdalena Koszarska\*, András Bors\*, Tamás Orbán, Árpád Bártai\*\*, Andrea Sipos\*\*,  
Sándor Fekete\*\*, Tamás Masszi\*\*, Balázs Sarkadi, Attila Tordai\*, Hajnalka Andrikovics\*

Mutations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (*IDH1* and 2) are novel genetic alterations identified in the pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML). The aim of our study was to investigate the frequency, clinical associations and the prognostic effect of *IDH* mutations in a Hungarian cohort of patients with AML.

As a single institute experience, 376 consecutively diagnosed AML patients (age: 51; range: 16-93 years) were enrolled. *IDH* mutations were screened using allele-specific PCR. *IDH1* and *IDH2* mutations were mutually exclusive, detected in 32 (8.5%) and 28 cases (7.5%). In *IDH1*, R132C (43.7%) and R132H (31.2%) substitutions were the most frequent. In *IDH2*, R140Q (71.4%) and R172K (28.6%) were identified. *IDH* mutations were associated with: older age ( $p=0.001$ ), higher platelet counts ( $p=0.001$ ), intermediate karyotype ( $p<0.0001$ ), *NPM1* mutation ( $p=0.022$ ) as well as with a lower mRNA expression level of *ABCG2* gene ( $p=0.006$ ) at diagnosis. Interestingly, particular *IDH* mutations differed in association with *NPM1* mutations: double *IDH* and *NPM1* mutations occurred in 14.3% of *IDH1* R132C vs. in 70% R132H carriers ( $p=0.02$ ); in 47.4% of *IDH2* R140Q vs. in 0% R172K carriers ( $p=0.02$ ). Remission rate, relapse rate, overall survival (OS) were not different in *IDH1/IDH2* mutants vs. wild type. *IDH1* R132H negatively influenced OS ( $p=0.02$ ).

According to our observations, particular *IDH* mutations may have distinctive clinical and prognostical impact even if they have common pathogenic background.

\* Laboratory of Molecular Diagnostics, Hungarian National Blood Transfusion Service, Budapest

\*\* Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, St. Istvan and St. Laszlo Hospital, Budapest

## **AZ ABCG4 ÉS ABCG1 FEHÉRJÉK DIMERIZÁCIÓJÁNAK ÉS FUNKCIONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSÁNAK VIZSGÁLATA**

Hegy Zoltán, Sarkadi Balázs, Homolya László

Kutatásaink középpontjában az ABC (ATP-Binding Cassette) transzporterek népes családjába tartozó ABCG4 és ABCG1 fehérjék állnak. A két membránfehérje aminosav szinten magas fokú rokonságot mutat. A funkcionális egység kialakításához két transzmembrán doménre és két ATP kötő doménre van szükség, ezért dimert kell képezniük. A velük közeli rokonságban álló ABCG2-ről bizonyították, hogy homodimerként működik, míg az ABCG5 és ABCG8 fehérjék heterodimert alkotnak. Az ABCG1 funkcióját tekintve az eddigi kutatások arra engednek következtetni, hogy fontos szerepe van a sejtek lipid/szterol háztartásában. Korábbi vizsgálataink azonban kimutatták, hogy a fehérje hosszú izoformája programozott sejthalálhoz vezet egy eddig nem ismert mechanizmus útján. Ennél lényegesen kevesebb információval rendelkezünk a humán ABCG1 rövidebb izoformájáról, illetve az ABCG4 fehérjéről.

Kísérleteinkben megvizsgáltuk az ABCG1 rövid izoforma és az ABCG4 funkcionális expressziójának sejtekre gyakorolt hatását. HEK293 sejtekben expresszáltuk ezeknek a fehérjéknek a vad típusú és inaktív mutáns formáját. Konfokális mikroszkóp használatával vizsgáltuk az apoptózis markerek megjelenését. A vizsgált ABC transzporterek dimerizációját pedig ko-immunprecipitációs kísérletekkel és funkcionálisan alapuló módszerrel tanulmányoztuk.

Eredményeink rávilágítottak arra, hogy mind az ABCG1 rövid izoformája, mind az ABCG4 – az ABCG1 hosszú izoformához hasonlóan – funkcióhoz kötött módon apoptózist indukál a sejtekben. Kísérleteink azt is megmutatták, hogy a vizsgált fehérjék egyrészt funkcionális homodimert képeznek, másrészt egymással bármilyen kombinációban képesek heterodimert alkotni. Eredményeink közelebb visznek ezeknek, a lipidháztartásban fontos szerepet játszó transzporterek működésének megértéséhez.

## **DIMERIZATION AND FUNCTIONAL COOPERATIVITY OF ABCG4 AND ABCG1**

Zoltán Hegyi, Balázs Sarkadi, László Homolya

Our research focuses on the highly homologous ABCG1 and ABCG4 proteins that are members of the ATP binding cassette (ABC) transporter family. These proteins are so-called half-transporters have to dimerize in order to form a functionally active transporter. It has been shown their closely related ABCG2 functions as homodimer, whereas ABCG5 and ABCG8 form heterodimer. With regards to their function, ABCG1 has been suggested to play a role in cellular lipid/sterol regulation. Nevertheless, we recently demonstrated induction of apoptosis in several mammalian cell types by functional expression of the long isoform of human ABCG1. This finding suggests an alternative physiological role for ABCG1. Considerably less information are available about ABCG4 and the short isoform of ABCG1.

In the current study, we investigated the functional expression of the short isoform of the human ABCG1 and ABCG4 proteins. HEK293 cells were transfected with the wild type or inactive mutant variants of these transporters and apoptotic markers were monitored by confocal microscopy. Dimerization properties of these ABC transporters were also been tested by both co-immunoprecipitation and function-based method.

Our results have revealed that both the short isoform of ABCG1 and ABCG4 induce apoptosis similarly to the long form of ABCG1. We also demonstrated that the studied proteins function as homodimer, but are capable of heterodimer formation in any combination. Our results provide better understanding of the role of these transporters being relevant in the lipid/sterol homeostasis.

## **ABC TRANZSPORTEREK EXPRESSZIÓS MINTÁZATA HUMÁN PLURIPOTENS ŐSSEJTBEKBŐL TÖRTÉNŐ MÁJIRÁNYÚ DIFFERENCIÁCIÓ SORÁN**

Török György, Erdélyi-Belle Boglárka, Apáti Ágota, Sarkadi Balázs, Homolya László

A májban számos ABC-transzporter kifejeződik, melyek rendkívül fontos szerepet játszanak a különböző májfunkciók ellátásában, beleértve a máj epe kiválasztó és méregtelenítő feladatát, valamint a koleszterin anyagcserében betöltött szerepét. Az alap- és gyógyszerkutatókban alkalmazott legtöbb sejt-alapú tesztrendszer rákos eredetű sejt vonalakra vagy primer sejt kultúrákra épül, így ezek alkalmazhatósága és hozzáférhetősége erősen korlátozott. A humán pluripotens őssejtek egy alternatív megoldást kínálnak, mivel belőlük gyakorlatilag korlát nélkül elvileg bármely szövettípus előállítható. Munkánk során humán embrionális őssejt vonalaktól kiindulva a szakirodalomban leírt eljárásokkal [1, 2] májirányú differenciálást végeztünk. A differenciáció folyamatát különböző hepatocita markerek expressziós szintjének változásával követtük, illetve a sejteket funkcionálisan is jellemeztük, az albumin- és urea-szekréciót vizsgálva. Munkánk elsődleges célja az volt, hogy az így kapott sejtekben tanulmányozzuk a különböző ABC-transzporter gének expresszióját a differenciáció különböző stádiumaiban.

Eredményeink rámutattak arra, hogy a humán embrionális őssejtekből differenciáltatott hepatocita-szerű sejtek többé-kevésbé a májsejtekre jellemző ABC-transzporter készlettel rendelkeznek. A differenciáció során jelentős mértékben emelkedik az érett májsejtekre jellemző ABC fehérjék expressziója, azonban ezek mRNS-szintje elmarad a felnőtt májra jellemző mértéktől. Az eredményeink rávilágítanak arra, hogy az őssejt eredetű májsejtek számos tekintetben a hepatocitákra jellemző jegyekkel bírnak, viszont a differenciálódott sejtek heterogenitása, a differenciáció hatékonysága sok szempontból függ az alkalmazott eljárástól és a kiindulási őssejt vonalak típusától, állapotától. A differenciálódott sejtekkel szemben az irodalomban támasztott kritériumok nem elégségesek ezek farmakológiai alkalmazásához, ezért egy megbízható máj modellrendszer megalkotásához finomítani kell a jelenleg rendelkezésre álló differenciációs eljárásokat.

### **IRODALOMJEGYZÉK**

1. Cai J, Zhao Y, Liu Y, Ye F, Song Z, Qin H, Meng S, Chen Y, Zhou R, Song X, Guo Y, Ding M, Deng H: Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional hepatic cells  
HEPATOLOGY, 45(5): 1229-1239 (2007)
2. Si-Tayeb K, Noto FK, Nagaoka M, Li J, Battle MA, Duris C, North PE, Dalton S, Duncan SA: Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells  
HEPATOLOGY, 51(1): 297-305 (2010)



## **EXPRESSION PROFILING OF ABC TRANSPORTERS DURING HEPATIC DIFFERENTIATION OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS**

György Török, Boglárka Erdélyi-Belle, Ágota Apáti, Balázs Sarkadi, László Homolya

Several ABC transporters are expressed in the liver and play essential role in various hepatic functions including detoxification, bile secretion, and cholesterol metabolism. In basic and pharmaceutical research the most cell-based hepatic test systems are based on primary cell cultures or cancerous cell lines, therefore their applicability and availability is greatly limited. Human pluripotent stem cells offer an alternative providing an unlimited cell source of any tissue types.

In our work, we have differentiated human embryonic stem cell lines toward to hepatic lineage using previously published differentiation protocols [1, 2]. The progression of differentiation was followed by the expression levels of various hepatocyte markers. The cells were functionally characterized, examined for albumin and urea secretion. Our primary objective was to investigate the expression levels of ABC transporter genes at various stages of differentiation.

Our results indicated that the differentiated human stem cell-derived hepatocyte-like cells have an ABC transporter assortment typical for normal liver cells. The expression levels of ABC proteins which are typically present in mature hepatocytes were significantly increased, but their mRNA levels did reach the levels found in adult liver samples. Our results reveal resemblance of stem cell-derived hepatocytes to liver cells in many aspects, however, the heterogeneity of the differentiated cells and the differentiation efficacy are highly dependent on the differentiation protocol as well as the type and condition of stem cell lines. The criteria raised against differentiated cells in the literature are not sufficient for pharmacological applications; therefore, establishment of reliable and reproducible hepatic model systems requires further refinement of the currently available differentiation protocols.

### **REFERENCES**

1. Cai J, Zhao Y, Liu Y, Ye F, Song Z, Qin H, Meng S, Chen Y, Zhou R, Song X, Guo Y, Ding M, Deng H.: Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional hepatic cells  
HEPATOLOGY, 45(5): 1229-39 (2007)
2. Si-Tayeb K, Noto FK, Nagaoka M, Li J, Battle MA, Duris C, North PE, Dalton S, Duncan SA: Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells  
HEPATOLOGY, 51(1):297-305 (2010)

## A Q141K POLIMORFIZMUS ABCG2 MULTIDROG TRANSZPORTER SZERKEZETÉRE KIFEJTETT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Sarankó Hajnalka\*, Tordai Hedvig\*, Telbisz Ágnes, Erdős Gábor\*, Sarkadi Balázs,  
Hegedűs Tamás\*

Az ABCG2 az ATP Binding Cassette fehérjék közé tartozó transzporter membránfehérje, mely elsősorban a sejt méregtelenítésében játszik szerepet. Jelentőségét fokozza, hogy multidrog rezisztenciát (MDR) biztosít ráksejteknek, ellenállóvá téve azokat a kemoterápiás szerekkel szemben. Ez utóbbi jelenség miatt fontos az ABCG2 szerkezetét és működését tanulmányozni, ami elősegíti a rákellenes farmakológiai kutatásokat. Az ABCG2 homodimerként működő fehérje, a monomer lánc egy intracelluláris nukleotidkötő domént (NBD) és egy transzmembrán domént (TMD) tartalmaz. Az NBD-ben leírt, funkcionális expressziót befolyásoló Q141K SNP szerkezetre gyakorolt hatását számos kutatócsoport párhuzamba állítja a CFTR leggyakoribb, cisztás fibrózist okozó  $\Delta F508$  mutációjával. Az  $\Delta F508$  deléciója egyrészt az NBD feltekeredésére és szerkezetére hat, másrészt tönkreteszi a kapcsolatot az NBD és a TMD között a fehérjeműködés során.

Munkánk során elméleti és kísérletes módszerekkel tanulmányozzuk a Q141K hatását izolált NBD-n és teljes fehérjén egyaránt. Homológia modellünk alapján a Q141 nem a TMD felé létesít kapcsolatot, hanem egy intradomén kölcsönhatást hoz létre, ezért feltételezzük, hogy hatása kevésbé súlyos, mint az F508 delécióé. Ennek igazolására létrehoztuk a  $\Delta F508$ -cal homológ helyzetben lévő  $\Delta F142$  mutációt az ABCG2-ben, melytől hasonló szerkezetromboló hatást várunk, mint a CFTR mutáns esetében. Baktériumból tisztított WT, Q141K,  $\Delta F142$  NBD szerkezetét CD-spekroszkópiával vizsgáltuk. A teljes fehérjében bekövetkező szerkezeti változásokat limitált proteolízissel rovar, ill. a mutációk fehérjeexpresszióra gyakorolt hatását emlős rendszerben tanulmányoztuk. Kísérleteink során kiderült, hogy a  $\Delta F142$  expressziója nagyon alacsony szintű, valószínűleg szerkezete sérült, ezért a CFTR  $\Delta F508$ -hoz hasonló módokon próbáltuk megmenteni alacsonyabb hőmérsékleten termeltetve, egy kémiai chaperon alkalmazásával, és másodlagos „mentő” mutációk bevitelével.

Eredményeink azt mutatják, hogy a Q141K nem okoz olyan súlyos károkat a fehérjeszerkezetben, hatásmechanizmusa más, mint a  $\Delta F142$  és  $\Delta F508$  mutációknak, ezért más típusú megközelítéseket és gyógyszereket kell fejleszteni a hiba kijavítására.

\*MTA-SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport

## THE EFFECT OF THE Q141K POLYMORPHISM ON THE STRUCTURE OF THE HUMAN ABCG2 MULTIDRUG TRANSPORTER

Hajnalka Sarankó\*, Hedvig Tordai\*, Ágnes Telbisz, Gábor Erdős\*, Balázs Sarkadi, Tamás Hegedűs\*

ABCG2 is an ATP-Binding Cassette transporter which extrudes xenobiotics from the cell. The medical importance of this protein is pronounced in cancer therapy, since it confers multidrug resistance (MDR) in cancer cells, protecting them from chemotherapeutical agents. To understand the function of ABCG2 and develop therapies to overcome multidrug resistance and other pathological phenomena caused by this transporter, its structural properties are widely studied. ABCG2 functions as a homodimer, each monomer containing an intracellular nucleotide binding domain (NBD) and a transmembrane domain (TMD). The major SNP, Q141K is localized in the NBD and causes a decreased expression level and function. It has been supposed, that structural effect of this mutation is similar to the extensively studied deletion of F508 in CFTR. The  $\Delta F508$  affects the folding of CFTR NBD1 and also impairs the connection between the NBD and the TMD.

To study the effect of the Q141K mutation in isolated NBD and the full length protein, we used computational and experimental methods. Based on our homology model the Q141 does not interact with the TMD but it takes part in intradomain interactions. Therefore we predict that it causes less critical alterations in the protein than the CFTR  $\Delta F508$  mutation. To confirm this hypothesis we generated a mutation homologous to CFTR  $\Delta F508$ . This  $\Delta F142$  mutation is expected to fully destroy the structure of ABCG2 unlike Q141K. Wild type, Q141K and  $\Delta F142$  mutant NBDs were expressed in a bacterial system and their structures were investigated by CD spectroscopy. Structural changes in the full length protein expressed in insect cells were analyzed with limited proteolysis and changes in the expression level were investigated in mammalian cells. These experiments revealed that the expression of  $\Delta F142$  is impaired suggesting its defective folding. We tested its rescue by culturing the cells at low temperature, treatment with a chemical chaperone or introducing second site “rescue” mutations, which approaches have been shown effective in the case of  $\Delta F508$  CFTR.

Our results indicate that the effect of the Q141K mutation on structural stability is not as critical as that of  $\Delta F142$ . Their mechanism of action are also different that warns for strategies and drugs other than used for rescuing  $\Delta F508$  CFTR.

\*MTA-SE Molecular Biophysics Research Group

## A PMCA4X/B EXPRESSZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA DIFFERENCIÁLTATOTT MCF-7 EMLÓTUMOR SEJTVONALON

Varga Karolina, Pásztly Katalin\*, Padányi Rita\*\*, Hegedűs Luca, Papp Béla\*\*\*, Enyedi Ágnes

Ismert, hogy a plazmamembrán típusú  $\text{Ca}^{2+}$  ATPázok (PMCA) fontos szerepet játszanak a  $\text{Ca}^{2+}$  homeosztázis fenntartásában, valamint hogy a PMCA izoformák expressziója jelentősen megváltozik rákos sejtekben illetve szövetekben. Mivel a tumorprogresszió folyamatában fontos szerepet játszik a sejtek intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$  homeosztázisának felborulása, munkánk során MCF-7 emlőtumor sejteket rövid szénláncú zsírsavakkal (SCFA; Na-butirát, Na-fenilbutirát, Na-valerát) differenciáltattunk, és vizsgáltuk a PMCA fehérjék expressziójában bekövetkező változásokat, valamint azok hatásait a sejtek  $\text{Ca}^{2+}$  szignalizációjára. Egyes irodalmi adatok szerint az SCFA-val kiváltott differenciáció forbol-mirisztát-acetáttal (PMA) fokozható, ezért PMA-val kombinált kezeléseket is végeztünk. A differenciációs állapotot jelző lipidakkumulációt olajvörös festéssel detektáltuk. Létrehoztunk egy genetikailag kódolt  $\text{Ca}^{2+}$  szenzort (GCaMP2) stabilan expresszáló MCF-7 sejtvonalat, mely lehetővé tette a  $\text{Ca}^{2+}$  szignál detektálását a differenciáltatott sejtekben.

Az SCFA-val differenciáltatott MCF-7 sejtek Western blot analízise a PMCA4x/b izoforma markáns expresszió emelkedését mutatta, mely PMA-val történő kezelés hatására tovább fokozódott. Az SCFA-val és PMA-val együttesen kezelt sejtek immuncitokémiai festése a fehérje plazmamembrán lokalizációját mutatta. Vizsgáltuk az ATP által kiváltott  $\text{Ca}^{2+}$  szignált és a raktár-függő  $\text{Ca}^{2+}$  belépést (SOCE) kezelés előtt és után. A PMCA4x/b fokozott expressziójának megfelelően a stimulus hatására megemelkedett intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$  koncentráció gyorsabban csökkent a nyugalmi szintre a differenciáltatott sejtekben, mint kezeletlen sejtek esetén.

Összefoglalásként elmondható, hogy az SCFA-val kiváltott differenciáció során a PMCA4x/b expressziója erőteljesen fokozódik MCF-7 sejtekben, és ez a  $\text{Ca}^{2+}$  szignál mintázatának megváltozásához vezet. Mindebből arra következtethetünk, hogy a PMCA4x/b fehérje fontos szerepet játszik a differenciáltatott emlőtumor sejtek  $\text{Ca}^{2+}$  homeosztázisának biztosításában.

\*MTA-SE TKI, Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport

\*\*Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Sejtbiológiai Osztály

\*\*\*INSERM UMR-S 978, SMBH-Université Paris-13, Párizs, Franciaország

## **UP-REGULATION OF PMCA4X/B EXPRESSION DURING SHORT CHAIN FATTY ACID INDUCED MCF-7 BREAST CANCER CELL DIFFERENTIATION**

Karolina Varga, Katalin Pászty\*, Rita Padányi\*\*, Luca Hegedűs, Béla Papp\*\*\*, Ágnes Enyedi

Plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$  ATPases (PMCA) are essential elements of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis. Previous studies showed that the expression of the PMCA isoforms was altered in several types of cancer cells indicating that these proteins are involved in cancer progression.

In this study we induced differentiation of MCF-7 breast cancer cells by treatment with short chain fatty acids (SCFA; Na-butyrate, Na-phenylbutyrate, Na-valerate) and studied changes in the expression level of the PMCA. Previous studies indicated that phorbol myristate acetate (PMA) augmented SCFA-mediated differentiation; therefore we repeated the SCFA treatments in combination with PMA. The differentiation status of cells was characterized by Oil Red O staining of lipid droplets. Furthermore, we established an MCF-7 cell line stably expressing GCaMP2, a genetically encoded  $\text{Ca}^{2+}$  sensor to study the impact of treatments on  $\text{Ca}^{2+}$  signaling.

Western blot analysis showed marked up-regulation of the expression of PMCA4x/b isoform during SCFA-induced differentiation of MCF-7 cell line that was further enhanced by the PMA treatment. Immunocytochemical staining of SCFA and PMA treated cells showed that PMCA4x/b localized mostly to the plasma membrane. We tested the characteristics of ATP-induced  $\text{Ca}^{2+}$  signals and subsequent store operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry in MCF-7 cells before and after treatments. In correlation with the enhanced PMCA4x/b expression the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration returned much faster to the baseline level in differentiated cells after stimulus than in the non-differentiated control cells.

In summary, our data show that PMCA4x/b is highly up-regulated during SCFA-mediated differentiation of MCF-7 cells that leads to enhanced  $\text{Ca}^{2+}$  clearance from stimulated cells. Modulation of  $\text{Ca}^{2+}$  signaling by the PMCA should be important in regulating calcium-dependent transcriptional pathways essentially involved in tumor progression.

\*MTA-SE TKI, Molecular Biophysics Group

\*\*Department of Molecular Cell Biology, National Blood Center

\*\*\*INSERM UMR-S 978, SMBH-Université Paris-13, Paris, France

## EZÜSTTARTALMÚ POLIMER MIKRORÉSZECSKÉK ELŐÁLLÍTÁSA ALGAGÁTLÓ FESTÉKHEZ

Szabó Tamás, Mihály Judith, Telegdi Judit, Nyikos Lajos

A vízbe merülő hajótesteken biolerakódás alakul ki, ezt festékalakokkal (pl. réz, réz-oxid) kerülnek el. Ezek az adalékok azonban gyorsan kioldódnak a bevonatból, így a hajózási ideig végére a felületre rakódott bióréteg megnövelheti a hajó tömegét, menetellenállását. Ezért az algagátló bevonatot évente újítani kell, ami komoly költségtöbblettel jár, egyben az élővizek Cu-terhelésének nagymértékű növekedéséhez vezet. Célunk elnyújtott, egyenletes biolerakódás-gátló hatást nyújtó adalékanyag kialakítása. Repellensként  $Ag^0$ -t alkalmaztunk a Cu-vegyületek helyett, mivel az Ag bevált fertőtlenítő, és emlős sejtekre kevésbé káros, mint egyéb nehézfémek, illetve azok sói. Az  $Ag^0$ -por vagy Ag-vegyületek szintén gyorsan kioldódnak a festékből, ezért a fémet polimer mikrorészecskébe ágyaztuk, hogy a mátrixból való lassított kioldódással kellő hatékonyság elérése mellett kisebb környezetterhelést érjünk el.

Az ezüstöt tartalmazó mikrorészecskéket w/o típusú diszperziós polimerizációval állítottuk elő. A vizes fázist zselatin, karbamid, formaldehid és  $AgNO_3$  oldata képezte, a diszpergáló fázis pedig lenolaj volt. A zselatinnak és karbamidnak formaldehiddel való együttes térhálósításával párhuzamosan az ionos ezüst  $Ag^0$  nanorészecskévé (AgNR) redukálódott.

A termék méretét, méreteloszlását mikroszkóppal, a szerkezeti változásokat FT-IR spektroszkópiával vizsgáltuk. Az AgNR-k méretét, eloszlását transzmissziós elektronmikroszkóppal ellenőriztük. Mértük a vizes közegben történő  $Ag^+$ -kioldódást a mikrorészecskékből valamint az ezzel adalékolt festékből. Referenciaként a festékes kísérlet során egyéb Ag-vegyületeket használtunk, a közvetlen kioldódás során pedig AgNR-t tartalmazó módosítatlan zselatin mikrorészecskéket. Laboratóriumi körülmények között természetes vízben vizsgáltuk az  $Ag^0$ -tartalmú kompozíció hatékonyságát.

Az előállított polimer mikrorészecskék átmérője 10-30 $\mu$ m. A zselatin térhálósodását IR spektrumokkal bizonyítottuk. A polimermátrixban a 20nm-es AgNR-k homogén eloszlásúak. ICP vizsgálatok megmutatták, hogy a festékből a kapszulázott Ag nagyságrendekkel lassabban oldódik ki, mint a mátrixszal nem védett Ag-vegyületek. A közvetlen kioldódási kísérletek a keresztkötéssel létrehozott kompakt szerkezet lassító hatását mutatták. Megfigyeltük, hogy az  $Ag^+$  kioldódásával párhuzamosan a mikrorészecskéket tartalmazó bevonat hatékonyan gátolja a bio-lerakódást.

## PREPARATION OF SILVER-CONTAINING POLYMER MICROPARTICLES FOR ANTI-FOULING PAINTS

Tamás Szabó, Judith Mihály, Judit Telegdi, Lajos Nyikos

Underwater surfaces of ships are exposed to bio-fouling which is avoided by paint additives (e.g. copper, copper-oxide). These additives have fast leaching rate and by the end of the shipping season the deposited biolayer may cause the growth of travelling resistance and mass of the ships thus these coatings need annual renewing that means more expenditure and environmental load. The subject of this research was to elaborate a long-lasting additive with reduced leaching rate. We used  $\text{Ag}^0$  instead of Cu-compounds as the Ag is widely used disinfectant and less harmful to mammalian cells than other heavy metals and their salts. Even  $\text{Ag}^0$ -dust or Ag-compounds leave the coating in a short time hence the  $\text{Ag}^0$  was embedded in polymer microparticles for slowing  $\text{Ag}^+$  dissolution and reducing environmental load.

Silver-containing microparticles were prepared by w/o type dispersion polymerization. The aqueous phase consisted of gelatine, urea, formaldehyde and  $\text{AgNO}_3$  solution, the dispersing phase was linseed oil. With the polymerization of urea and gelatine by formaldehyde the reduction of ionic silver into  $\text{Ag}^0$  nanoparticles (AgNP) ran simultaneously.

The size and size-distribution of the product was observed by microscope, to follow changes in chemical structure FT-IR spectroscopy was performed. The size of AgNPs and their distribution in the matrix was analyzed by transmission electronmicroscopy. The dissolution of  $\text{Ag}^+$  from microparticles and paints with microparticles was measured. As reference samples, different Ag-compounds and AgNP-containing unmodified gelatinous microparticles were used in the experiments with paints and only microparticles, respectively. Anti-foulant efficiency of  $\text{Ag}^0$ -containing composition was investigated in natural water under laboratory circumstances.

The diameter of microparticles was between 10 and  $30\mu\text{m}$ . Cross-linking of gelatine was proved by IR-spectra. AgNPs with the size of 20nm are homogenously dispersed in the polymer matrix. ICP measurements showed that dissolution rate of encapsulated Ag from paints is much slower than that of Ag-compounds not protected by polymer matrix. Direct leaching experiments confirmed the arresting effect of the dense structure formed by cross-linking. We found that with the dissolution of  $\text{Ag}^+$  the coating inhibited the bio-deposition efficiently.

## FELÜLETERŐSÍTETT RAMAN TÉRKÉPEZÉS ALKALMAZÁSA KVANTITATÍV ANALITIKAI MÓDSZERKÉNT

Firkala Tamás, Farkas Attila\*, Marosi György\*

Nemesfém nanorészecskéket gyakran használnak spektroszkópai és egyéb analitikai célokra. Korábbi kutatásaink során sikeresen alkalmaztunk ezüst-kolloid oldatokat felületerősített Raman-spektroszkópiában (SERS). Ezt követően az eljárást integráltuk Raman-térképezési műveletekbe is.

A felületerősített Raman-spektroszkópia lényege, hogy speciálisan kiválasztott próbamolekulák oldatát esetünkben ezüst-kolloid oldatával elegyítve, a molekulák adszorbeálódnak a nanorészecskék felületén, emiatt erősen polarizálódnak, és a Raman-spektrométer jelét több nagyságrenddel felerősítik. Így az említett vegyületek akár nanomólos koncentrációban is detektálhatók, míg fém nanorészecskék nélkül már jóval kisebb koncentrációban sem lennének észlelhetők.

A Raman-térképezés folyamán adott felület pontonkénti végigpásztázása zajlik Raman-spektrométerrel. Munkánk során különböző hatóanyag koncentrációjú tabletták felületét vizsgáltunk, a tablettában lévő gyógyszerhatóanyag felületi eloszlásának meghatározása céljából. Ha a hatóanyag felületi koncentrációja egy bizonyos küszöbérték alá kerül, akkor normál Raman-térképezéssel már nem vizsgálható a hatóanyag felületi eloszlása.

A felületerősített Raman-térképezéshez L-aszkorbinsav – laktóz-monohidrát modelltablettákat készítettünk, amelyek hatóanyaga jól adszorbeálódik ezüst nanorészecskék felületén. A modelltabletta felületét ezüst kolloiddal vontuk be, így a hatóanyag felületi eloszlását abban az esetben is jó közelítéssel tudtuk meghatározni, amikor az L-aszkorbinsav felületi koncentrációja a normál Raman-mérés érzékelési határa alá került. Kísérleteink folyamán megállapítottuk, hogy az L-aszkorbinsav felületi eloszlása alapján jó becslés adható a hatóanyag koncentrációjára a teljes tabletta térfogatban.

Megfigyeléseink alapot adhatnak a módszer gyakorlati alkalmazásának kiterjesztéséhez, elsősorban jelenleg is kereskedelmi forgalomban lévő készítmények hasonló célú vizsgálatához.

\*Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék



## **APPLICATION OF SURFACE ENHANCED RAMAN CHEMICAL IMAGING AS A QUANTITATIVE ANALYTICAL METHOD**

Tamás Firkala, Attila Farkas\*, György Marosi\*

Nowadays silver nanoparticles have been widely used for spectroscopic and other analytic purposes. Prior to this work silver nanoparticles were produced for studying their behavior in surface enhanced Raman spectroscopy. In present work we are about to describe one of their possible applications in surface enhanced Raman chemical imaging.

The surface enhanced Raman spectroscopy is based on the observation that Raman signal of certain molecules increases in some order when noble metal nanoparticles (in our experiments silver nanoparticles) are present. The surface enhanced Raman Scattering effect gives the possibility to detect these molecules even in nmol amount. Not every details of this phenomenon have been known so far. According to the explanations the molecule adsorbs on the surface of metal nanoparticle, consequently the molecule becomes strongly polarized which results in a dominant increase of Raman intensity.

In Raman chemical imaging a whole surface is scanned by Raman spectroscopy.

In our case surfaces of tablets with different drug concentration were investigated to define drug distribution. If the surface concentration of the drug is below a critical value its distribution will become undefinable with normal Raman chemical imaging.

In surface enhanced Raman chemical imaging model tablets containing L-ascorbic acid and lactose monohydrate were made. L-ascorbic acid can adsorb well on the surface of silver nanoparticles enhancing the signal of Raman spectrometer significantly. That's why treating the tablet surface with silver colloid L-ascorbic acid distribution is measurable even if the surface drug concentration is below the mentioned critical value. According to our results a good estimation of drug concentration of the tablet can be made after defining the surface distribution of L-ascorbic acid.

In the future our work can be a good base for practical applications of the method, primarily at the similar investigation of widely used commercial tablets.

\*Budapest University of Technology Department of Organic chemistry and Technology

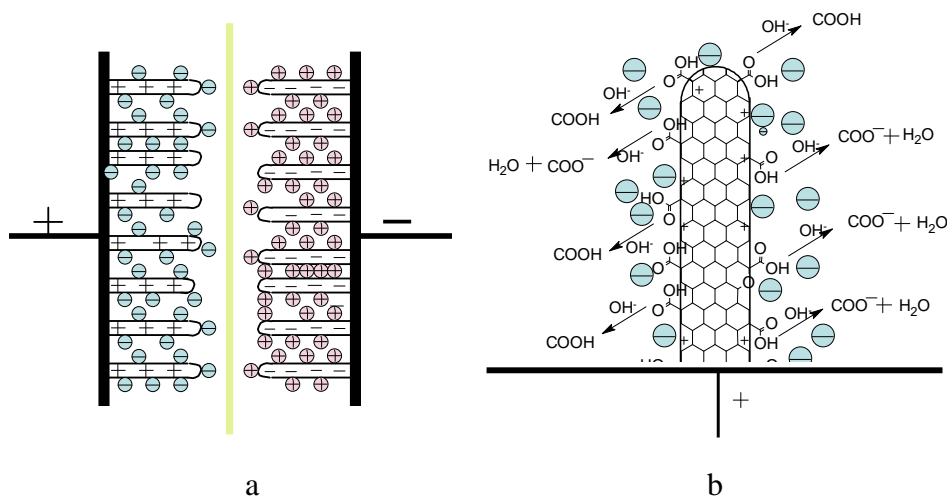
# HORDOZÓRA MERŐLEGESEN NÖVESZTETT- ÉS FELÜLETMÓDOSÍTOTT SZÉNNANOCSSÓ ALAPÚ SZUPERKONDEZNÁTOROK

Kék Ildikó, Tolnai Gyula, Felhősi Ilona, Nyikos Lajos

A szuperkondenzátorok, mint energiatároló eszközök fejlesztése napjaink legintenzívebben kutatott területeihez tartozik. A szén nanocsövek nagy fajlagos felületük és fémes vezető tulajdonságuk következtében kerültek a szuperkondenzátor kutatások fókuszába.

A kutatás célja a CVD-eljárással előállított vertikálisan növesztett szén nanocsőerdő alapú és a módosított felületű szén nanocső kolloidból létrehozott szuperkondenzátor összehasonlítása.

A hordozóra merőlegesen növesztett szén nanocső alapú szuperkondenzátorok előnye a nagy teljesítménysűrűség, mely az egyfalú szén nanocső tulajdonságaiból eredő jó vezetőképességnek és a vertikális struktúráltságából adódó gyorsabb ionvándorlásnak köszönhető. A felületmódosított szén nanocső alapú szuperkondenzátorok előnye ezzel szemben a megnövekedett töltéstároló képesség, vagy kapacitás, mely növekedés két okra vezethető vissza. Az egyik, hogy a felvitt rétegek száma növelhető, a másik, hogy a felületmódosítás következtében kialakuló funkciós csoportok miatt nemcsak a kettősréteg töltődik, hanem redoxi reakció révén is növekszik a rendszer töltéstároló képessége (pseudokapacitás). Az előadás során a két szuperkondenzátor előállítását, felépítését és elektrokémiai viselkedését mutatom be.



**1. ábra** (a) kettősréteg kapacitás vs.(b) pseudokapacitás

## IRODALOMJEGYZÉK

1. LI – Li xiang, LI Feng: The effect of carbonyl, carboxyl and hydroxyl groups on the capacitance of carbon nanotubes  
NEW CARBON MATERIALS, 26(3): 224-228 (2011)
2. Wang G, Ling Y, Qian F, Yang X, Liu XX, Li Y: Enhanced capacitance in partially exfoliated multi-walled carbon nanotubes  
JOURNAL OF POWER SOURCES, 196: 5209-5214 (2011)
3. Dörfler S, Felhősi I, Kék I, Marek T, Althues H, Thieme S, Kashel S, Nyikos L: Tailoring structural and electrochemical properties of vertical aligned carbon nanotubes on metal foil using scaleable wet-chemical catalyst deposition  
JOURNAL OF POWER SOURCES, 208: 426-433(2012)

# VERTICALLY ALIGNED AND SURFACE MODIFIED CARBON NANOTUBE BASED SUPERCAPACITORS

Ildikó Kék, Gyula Tolnai, Ilona Felhősi, Lajos Nyikos

Nowadays the supercapacitors as energy storage devices are one of the most extensively investigated research area. The carbon nanotube is very popular as supercapacitor material because of its large surface area and good conductive behaviour.

The aim of this research is to compare vertically aligned carbon nanotube (VACNT) based supercapacitors produced with CVD process and the surface modified carbon nanotube based supercapacitors made by drop technique.

The VACNT based supercapacitor has high power density as a result of the increased ion mobility that is due to its vertical structure and good conductive property. The advantage of the other type supercapacitor is its higher capacitance value because of the presence function groups and the possibility to produce thicker layer. In the case of VACNT the charge storage is in the electrochemical double layer while in the case of surface modified carbon nanotubes an additional capacitance arises based on the functional groups. This capacitance increment is referred as pseudocapacitance.

The scope of our presentation is to introduce the production, structure and the electrochemical behaviour of the two types of supercapacitors.

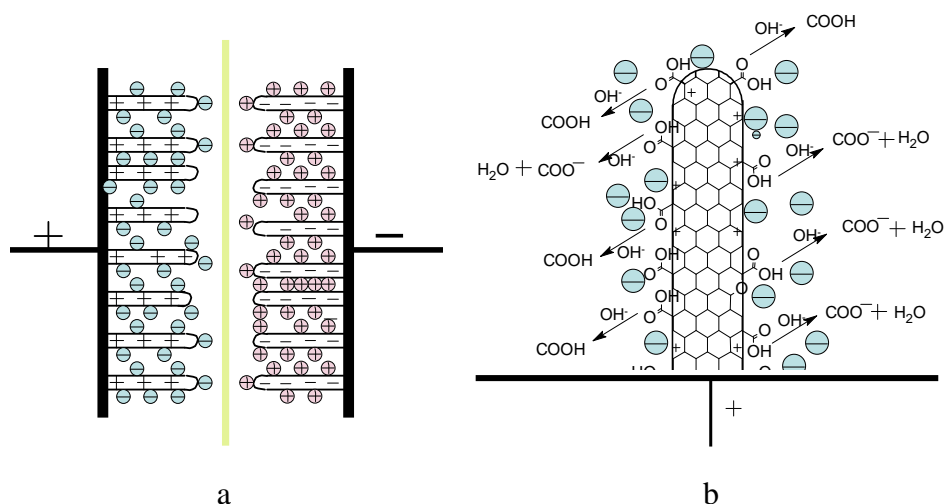


Figure 1 (a) double layer capacitance vs.(b) pseudocapacitance

## REFERENCES

1. LI – Li xiang, LI Feng: The effect of carbonyl, carboxyl and hydroxyl groups on the capacitance of carbon nanotubes  
NEW CARBON MATERIALS, 26(3): 224-228 (2011)
2. Wang G, Ling Y, Qian F, Yang X, Liu XX, Li Y: Enhanced capacitance in partially exfoliated multi-walled carbon nanotubes  
JOURNAL OF POWER SOURCES, 196: 5209-5214 (2011)
3. Dörfler S, Felhősi I, Kék I, Marek T, Althues H, Thieme S, Kashel S, Nyikos L: Tailoring structural and electrochemical properties of vertical aligned carbon nanotubes on metal foil using scaleable wet-chemical catalyst deposition  
JOURNAL OF POWER SOURCES, 208: 426-433(2012)

## KLÓRBENZOL LEBONTÁSA TERMÍKUS RÁDIÓFREKVENCIÁS PLAZMÁBAN

Fazekas Péter, Bódis Eszter, Keszler Anna, Czégény Zsuzsanna, Szépvölgyi János

A halogénezett szénhidrogéneket elterjedten használták az iparban oldószerként előnyös tulajdonságaik, például a könnyű előállíthatóságuk és az alacsony gyúlékonyságuk miatt. Ugyanakkor kiderült, hogy számos környezeti problémát okozhatnak és számos klórozott vegyületről bebizonyosodott az is, hogy toxikus és/vagy karcinogén hatású. Az elmúlt évtizedekben nemzetközi szerződések tiltották be a vegyületek alkalmazását, és tették kötelezővé elhelyezésüket különlegesen kialakított veszélyesanyag-tározókban. Több országban is nagy mennyiségű veszélyes hulladékot raktároznak még ma is biztonságos feldolgozási technológiák kidolgozására várva.

A nem kívánatos szénhidrogének hagyományos, magas hőmérsékletű termikus lebontása után rekombinációs folyamatok eredményeként stabil, toxikus melléktermékek is keletkezhetnek. Termikus plazmában történő kezelésük a nagyon magas hőmérséklet (3000-5000 °C), és a gyors hűtési sebesség miatt biztonságos és környezetbarát alternatívát jelenthet. Fontos, hogy a kezelés során minden közti terméket azonosítsunk, és a folyamat összes paraméterét meghatározzuk a folyamat optimalizálása, és a károsanyag kibocsátás csökkentése érdekében.

Kutatásaink során klórbenzol ( $C_6H_5Cl$ ) lebontását vizsgáltuk induktív csatolású rádiófrekvenciás plazma reaktorban. Plazma-, hűtő- és vivőgázként argont használtunk. A kísérletek során a generátor kicsatolt teljesítményét, a kiindulási anyag beadagolási sebességét és felhasznált oxigén arányát változtattuk. Faktoriális kísérlettervezést alkalmaztuk az egyes kísérleti körülmények meghatározásához.

A keletkező kormot összegyűjtöttük, majd toluolban extraháltuk. Az extraktumokat gázkromatográfia-tömegspektrometriával (GC-MS) elemeztük. Emissziós spektrometria segítségével kaptunk információt a kétatomos molekulák és gyökök ( $C_2$ , OH) vibrációs-rotációs hőmérsékletéről. Az argon atomok gerjesztési hőmérsékletét szintén meghatároztuk a spektrumok alapján.

## DECOMPOSITION OF CHLOROBENZENE IN RF THERMAL PLASMA

Péter Fazekas, Eszter Bódis, Anna Keszler, Zsuzsanna Czégény, János Szépvölgyi

Halogenated hydrocarbons were frequently used as solvents in the industry because of their advantageous properties like easy production and low flammability. However, they contribute to several environmental problems like global warming and stratospheric ozone depletion. Furthermore, several chlorinated compounds are registered as toxic and/or carcinogenic materials. Having these facts realized only in the last decades, international treaties either banned the applications of several of them, or made possible the disposal in special hazardous waste deposition sites. For particular reasons large quantities are still being stored in many countries waiting for a safe processing technology.

The thermal destruction of these toxic compounds via conventional high temperature decomposition processes can release stable toxic by-products with adverse effects on the human health and environment. However, their decomposition in thermal plasma offers a safe and environmental friendly solution. It is important to identify all intermediates and determining parameters in the decomposition processes in order to optimize their destruction and reduce harmful emission.

In this work the destruction of monochlorobenzene ( $C_6H_5Cl$ ) was investigated as a model compound in an inductively coupled radiofrequency (RF) thermal plasma reactor. Argon was used as plasma gas, sheath gas and also carrier gas. The power of the generator, the feeding rate of the precursor and the used oxygen content were varied during the experiments. Statistical factor analysis was used to determine the adequate experimental settings.

The soot was collected and then extracted in toluene. The extracts were analyzed with gas-chromatography-mass spectrometry (GC-MS). Emission spectrometry was used to gain information on the vibration-rotation temperature of the diatomic molecules and radicals ( $C_2$ , OH) in the plasma. The excitation temperatures of the argon atoms were also calculated from the spectras.

## A WACKER-REAKCIÓ VIZSGÁLATA TiO<sub>2</sub> HORDOZÓS Pd/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> KATALIZÁTOROKON

Hegyessy András, Barthos Róbert

Ismert, hogy a PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub> sósavas oldata, molekuláris oxigén jelenlétében igen hatásos katalizátora az olefinek aldehidekké és ketonokká történő szelektív átalakításának. A reakció első lépése a vízmolekulák nukleofil támadása a Pd<sup>2+</sup>-ionokhoz koordinálódott etilénmolekulával szemben, melynek során a Pd<sup>2+</sup> ionok Pd<sup>0</sup>-vá redukálódnak. A következő lépésben a Cu<sup>2+</sup>-ionok a palládiumot visszaoxidálják Pd<sup>2+</sup> állapotba. A katalitikus ciklus záró lépésében az oxigén a Cu<sup>+</sup> iont Cu<sup>2+</sup> ionná oxidálja. A homogén fázisú oxidációs folyamatnak (közismert nevén: Wacker-eljárás) azonban számos kedvezőtlen tulajdonsága van. Így például a reakcióközeg erősen korrozív, nemkívánatos klórozott melléktermékek képződhetnek, az alkének alacsony oldhatósága hátrányosan befolyásolja a reakciósebességet, nehézségekbe ütközik a termékek elválasztása a reakcióelegytől, stb. Az előbbieken ismertetett homogén katalitikus folyamat heterogén körülmények közötti megvalósítása sikeresen áthidalhatná a felsorolt problémákat.

Munkánk során különböző összetételű TiO<sub>2</sub> hordozós Pd/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katalizátorokat készítettünk. A katalizátorokat, röntgendiffrakciós, pásztázó- és transzmissziós elektronmikroszkópos, valamint BET-felület mérésekkel jellemeztük. Tesztreakcióként az etilén parciális oxidációját vizsgáltuk víz jelenlétében, állóágys, átáramlásos reaktorban, atmoszférikus nyomáson.

A röntgendiffrakciós mérések során a hordozóként használt TiO<sub>2</sub> anatóz módosulatát tudtuk azonosítani. A spektrumokon kis intenzitással a rutil kristályok vonalai is megjelentek, míg kristályos V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-öt nem tudtuk azonosítani. A katalitikus tesztreakciók során vizsgáltuk, hogy különböző hőmérsékleteken miként befolyásolja a minták Pd- és V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-tartalma a termékösszetételt. Alacsonyabb hőmérsékleteken minden esetben az acetaldehydet azonosítottuk fő terméként. A hőmérséklet emelésével az ecetsav, valamint a szén-dioxid lépett elő fő terméké. A további kísérletek során vizsgáltuk a reakció során keletkező szelektív oxidációs termékek (acetaldehyd és ecetsav) átalakulását az alkalmazott katalizátorokon.

Megállapítottuk, hogy az acetaldehyd könnyen tovább alakul ecetsavvá és szén-dioxiddá a reakció körülményei között. A két termék igen széles hőmérséklettartományban 1:1 molarányban keletkezett. Kísérleteink során bizonyítottuk, hogy az etilén szelektív oxidációja Wacker-mechanizmus szerint játszódik le. Ugyanis abban az esetben, ha valamely reaktánst (oxigén, víz), vagy valamely katalizátor komponens (palládium, V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) elhagytuk, semmilyen katalitikus hatást sem találtunk.

# INVESTIGATION OF WACKER-REACTION OVER $\text{TiO}_2$ SUPPORTED $\text{Pd/V}_2\text{O}_5$ CATALYSTS

András Hegyessy, Róbert Barthos

Aqueous  $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$  solution efficiently catalyzes the selective conversion of higher alkenes into aldehydes and ketones by  $\text{O}_2$ . The reaction is initiated by the cooperation of two redox couples, the catalyst  $\text{Pd}^{2+}/\text{Pd}^0$  and the co-catalyst  $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ . The  $\text{Pd}^{2+}$  cations promote the nucleophilic attack of water on the alkenes, with  $\text{Pd}^{2+}$  being reduced to  $\text{Pd}^0$ . The role of the oxidation co-catalyst  $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$  is the selective reoxidation of palladium. The final step of the catalytic cycle is the reoxidation of  $\text{Cu}^+$  to  $\text{Cu}^{2+}$  by  $\text{O}_2$ . The homogeneous process, known as Wacker process, has several disadvantages: such as, the highly corrosive reaction mixture, formation of chlorinated byproducts, low reaction rate due to low alkene solubility, difficult separation of the products and the catalyst solution. The substitution of the commonly applied liquid phase homogeneous catalyst system to a solid catalyst is a commercially attractive alternative.

Our presentation relates to the preparation  $\text{TiO}_2$  supported  $\text{Pd/V}_2\text{O}_5$  catalyst/co-catalyst systems and description of their Wacker activity. The catalysts were prepared by successive impregnation of P-25 type  $\text{TiO}_2$  support using solutions of ammonium-metavanadate and tetraammine palladium (II) nitrate. The catalysts were characterized by means of XRD, SEM and TEM methods. The BET surface area of prepared materials is also determined. The catalytic test reaction was the Wacker oxidation of ethylene by oxygen in presence of water at 1 atm of pressure in a fixed-bed, continuous flow reactor.

The XRD measurements showed that the support is mainly in anatase form, but a weak diffractions belonging to rutile form of  $\text{TiO}_2$  also can be observed. However no reflexions of  $\text{V}_2\text{O}_5$  crystallines were detected. During the catalytic test reactions the effect of Pd and  $\text{V}_2\text{O}_5$  loadings on product distribution at the different temperatures was determined. At lower temperatures formation of acetaldehyde is the main reaction route. By increasing of temperature acetic acid and  $\text{CO}_2$  formation came into the prominence. In next step the reaction of selective oxidation products (acetaldehyde and acetic acid) was investigated.

The results showed that acetaldehyde can be oxidized easily to acetic acid and  $\text{CO}_2$  in molar ratio close to 1:1. Oxidation or decomposition of acetic acid was not observed under applied reaction conditions. The Wacker-type mechanism of reaction was proved in separate reactions, i. e. when one of the reactants (water or oxygen) or of the catalyst components (Pd or  $\text{V}_2\text{O}_5$ ) was absent very little or no activity was observed.

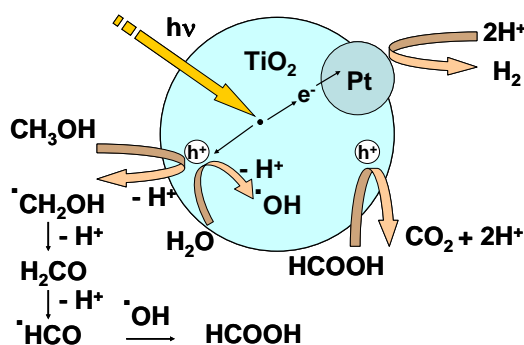
# METANOL FOTOKATALITIKUS REFORMÁLÁSA ÁTMENETI FÉMEKKEL MÓDOSÍTOTT TiO<sub>2</sub> KATALIZÁTOROKON

Szijaártóné Majrik Katalin, Tálás Emília, Tompos András

A megújuló energiaforrások időben és térben szakaszosan állnak rendelkezésre, ez az energia megfelelő tárolását teszi szükségessé, amire a hidrogén lehetőséget adhat. Nagy kihívás, hogy a nap elektromágneses sugárzásában rejlő energiát közvetlenül használjuk a hidrogén előállítására. Célunk a látható fény tartományában működő fotokatalizátorok előállítása, amelyek a metanol fotokatalitikus reformálásával hidrogént fejlesztenek (1. ábra). Meg kell jegyezni, hogy a hidrogén nagy hatásfokkal alakítható át elektromos energiává tüzelőanyag-cellákban.

Az egyik leggyakrabban alkalmazott fotokatalizátor a TiO<sub>2</sub>. Nagy fajlagos felületű és kristályos szerkezetű TiO<sub>2</sub> és TiO<sub>2</sub> alapú vegyes-oxidok előállítására szol-gél szintézist alkalmaztunk. Nagyáteresztő berendezés segítségével számos módosító (Fe, Mn, Ni, Co, Cu, Cr, Sn) hatását vizsgáltuk, referenciának Degussa P25 TiO<sub>2</sub>-t alkalmaztunk. Ko-katalizátorként Pt-t vittünk fel a félvezetőkre, amely gátolja a fotogenerált elektronok és lyukak rekombinációját. A katalizátorok jellemzésére TEM, XRD, UV-VIS, Raman spektroszkópiái és BET méréseket végeztünk.

A metanol fotokatalitikus reformálásában a szol-gél módszerrel előállított és a referencia TiO<sub>2</sub>-n hidrogénfejlődés közel azonos volt (21 és 18 ml/h g<sub>kat</sub>), az ónnal módosított mintákon azonban ennek többszöröse képződött (35-50 ml/h g<sub>kat</sub>). Az eredmények arra utalnak, hogy a minták fajlagos felülete, kristályos fázisaiban a rutil/anatáz arány, az amorf szerkezetek mennyisége, valamint a módosító mennyisége és minősége alapvetően befolyásolta hidrogénfejlődés mértékét.



1. ábra A metanol fotokatalitikus reformálása



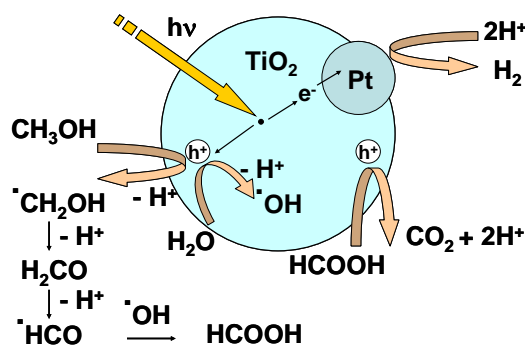
# PHOTOCATALYTIC REFORMING OF METHANOL OVER TRANSITION METAL MODIFIED TiO<sub>2</sub> SEMICONDUCTORS

Katalin Szijjártóné Majrik, Emília Tálás, András Tompos

Availability of renewable energy sources is changing rhapsodically both in time and space. Therefore, storage and dissemination of energy has crucial importance. Hydrogen is considered as a potential environment benign energy carrier of the future. Origin of renewable energy sources is eventually the sun. In our research hydrogen is produced directly using the solar energy. Our goal is to design photocatalysts which are capable for hydrogen production by means of methanol reforming under irradiation by visible light (Fig 1).

For syntheses and photocatalytic investigations high-throughput experimental tools have been used which render parallel preparation and testing of semiconductors possible and in this way maximum amount of information can be obtained within short time. Several transition metal modifiers (Me= Fe, Mn, Ni, Co, Cu, Cr and Sn) have been involved into the experimental design and applied at several concentration levels in the TiMe<sub>x</sub>O<sub>y</sub> mixed oxides, as reference Degussa P25 titania was used. Semiconductors have been loaded with 0.5 % Pt co-catalyst. Beside photocatalytic activity tests catalysts were characterized by means of TEM, UV-vis, XRD, Raman spectroscopy and BET.

In our experiments the hydrogen production on the unmodified TiO<sub>2</sub> and the reference was in the same range (21 and 18 ml/h g<sub>kat</sub>), the Sn doped samples prepared by means of sol-gel method resulted in a significantly better performance (35-50 ml/h g<sub>kat</sub>). The results indicate that hydrogen production activity has been fundamentally determined by specific surface of the samples, rutil/anatase ratio in crystalline phases, relative amount of amorphous structures as well as concentration of modifiers.

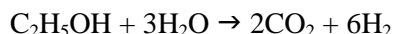


*Figure 1 Photocatalytic reformation of methanol*

# AZ ETANOL REFORMÁLÁS SORÁN ALKALMAZOTT NI/MGAL<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ALAPÚ KATALIZÁTOROK AKTÍV HELYEI

Szijjártó Gábor Pál, Tompos András

Munkánk során a bioetanol vízgőzös reformálásával történő hidrogén előállításához fejlesztünk katalizátorokat. A folyamatot az alábbi bruttó reakcióegyenlet írja le:



A korábbi mérések segítségével sikerült leszűkíteni a katalizátorok lehetséges módosítóinak körét [1,2]. A legaktívabb minták a következő fémeket tartalmazzák: Ni, Co, Ce, valamint Mo. A Pt tartalmú katalizátort is előállítottunk, amit referenciaként használtunk. A katalizátor aktív helyeinek azonosításához és működési mechanizmusának megismeréséhez DRIFT, XPS, illetve HR-TEM méréseket végeztünk.

A DRIFT-módszerrel az etanol reformálást in-situ vizsgáltuk és a felületen jelen lévő, illetve a reakció közben kialakuló specieszeket határoztuk meg. Az etanol szobahőmérsékleten adszorbeálódott: 3000-2850 cm<sup>-1</sup>-ig a C-H vegyértékrezgésre, 1365 cm<sup>-1</sup> körül pedig az etoxi csoport vázrezgésére jellemző sávokat találtunk. A reakció során a katalizátor felületén karbonát csoportok alakultak ki; az OCO vegyértékrezgései 1420 és 1575 cm<sup>-1</sup>-nél jelentek meg. Meglepő, hogy 250 °C felett nem jelentkeztek a Ni-karbonilra jellemző csúcsok, annak ellenére, hogy a CO mindvégig jelen volt a reakcióelegyenben; a felszíni kötőhelyek nagy részét karbonátok és széndepozitumok foglalták el valamint valószínű, hogy a felületre érkező CO magasabb hőmérsékleten gyorsan továbbreagál a vízgáz reakcióban.

XPS-mérésekkel a minták aktív helyeit azonosítottuk. A Ni és a Co között kedvező szinergikus kölcsönhatást tapasztaltunk, ami megnövekedett hidrogénhozamot eredményezett. XP-spektroszkópiás vizsgálatok arra utalnak, hogy a reakció hatására Co jelenlétében a Ni redukáltabb állapotba kerül, miközben a Co oxidáltabb állapotúvá válik. Feltételezhető, hogy a reformálási reakció első lépésében a fémes nikkelen adszorbeálódó etoxi specieszeket az oxidált kobalt oxidálja tovább felületi acetálokká és acetátokká. A Ce a katalizátor stabilitását növeli.

A HR-TEM méréseknél a Mg-spinel mellett a módosító fémek megfelelő spineljei is megjelennek, mivel MgAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (111), NiAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (111) és CoAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (111) felületeket azonosítottunk; jó összhangban az irodalmi adatokkal a kristályrácok jellemző távolsága 4,65 Å volt. Az EELS elemterképek a Ni és a Co egyenletes térbeli eloszlását mutatták. A MgAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> hordozón a Mg<sup>2+</sup>, a Co<sup>2+</sup> valamint a Ni<sup>2+</sup> közötti ioncsere lejátszódik, ami a Ni és Co specieszek homogén eloszlásához vezet; a szinergia feltételei tehát adottak.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Szijjártó GP, Tompos A, Margitfalvi JL: High-throughput and combinatorial development of multicomponent catalysts for ethanol steam reforming  
APPLIED CATALYSIS A: GENERAL, 391: 417-426 (2011)
2. Szijjártó GP, Tompos A, Héberger K, Margitfalvi JL: Synergism between constituents of multicomponent catalysts designed for ethanol steam reforming using partial least squares regression and artificial neural networks  
COMBINATORIAL CHEMISTRY & HIGH-THROUGHPUT SCREENING, 15: 105-113 (2012)

# ACTIVE SITES IN Ni/MgAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> BASED CATALYSTS DESIGNED FOR STEAM REFORMING OF ETHANOL

Gábor P. Szijjártó, András Tompos

Goal of our work was the development of catalysts for steam reforming of ethanol for hydrogen production. This process is described by the following overall reaction:



Number of potentially applicable modifiers of catalysts has already been investigated in our previous studies. Most active samples contain the following metals: Ni, Co, Ce and Mo. Pt modified catalyst was also prepared, which was used as reference. DRIFT, XPS and HR-TEM measurements were executed for identification of the active sites of the catalyst and for discovery of reaction mechanism.

DRIFT method was used for in-situ analysis of ethanol reforming and determination of active species of the surface before and during the reaction. Ethanol has been adsorbed on room temperature: C-H stretching vibrations can be found between 3000 and 2850 cm<sup>-1</sup>, while ethoxy deformation vibrations appeared at ca.1365 cm<sup>-1</sup>. Carbonates were formed on the surface of the catalyst in the reaction; OCO stretching vibrations appeared at 1420 and 1575 cm<sup>-1</sup> wavenumbers. It was surprising, that there was no any Ni-carbonile peak present above 250 °C, despite the continuous CO formation in reaction mixture. Most of the bonding sites of the surface was occupied by carbonates and carbonaceous deposits, moreover, CO adsorbed on the surface of the catalyst probably reacted forward suddenly in water-gas shift reaction.

Active sites of the surface were identified by XPS measurements. Synergism was found between Ni and Co, which resulted in increased hydrogen production. XPS analysis indicated that Ni got into reduced state in presence of Co, while Co became oxidized. Adsorbed ethoxy species on metallic Ni presumably will be oxidized forward to surface acetates and acetals by oxidized Co in the first step of ethanol reforming. Ceria increases the stability of the catalysts.

Corresponding spinels of modifier metals appeared with the support Mg-spinel in HR-TEM measurements, because MgAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (111), NiAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (111) and CoAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (111) surfaces were identified. Characteristic layer distance was 4.65 Å, which was in good accordance with data of related art. EELS elementary maps showed even distribution of Ni and Co. Ion exchange took place between Mg<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> on MgAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> support resulting in homogenous distribution of Ni and Co species, which is prerequisite of observed synergism.

## REFERENCES

1. Szijjártó GP, Tompos A, Margitfalvi JL: High-throughput and combinatorial development of multicomponent catalysts for ethanol steam reforming  
APPLIED CATALYSIS A: GENERAL, 391: 417-426 (2011)
2. Szijjártó GP, Tompos A, Héberger K, Margitfalvi JL: Synergism between constituents of multicomponent catalysts designed for ethanol steam reforming using partial least squares regression and artificial neural networks  
COMBINATORIAL CHEMISTRY & HIGH-THROUGHPUT SCREENING, 15: 105-113 (2012)

## TKS5/FISH ÁLLVÁNYFEHÉRJE EGF-FÜGGŐ TIROZIN-FOSZFORILÁCIÓJA ÉS MEMBRÁN-TRANSZLOKÁCIÓJA

Fekete Anna, Bőgel Gábor\*, Péterfi Zalán\*\*, Geiszt Miklós\*\*, Buday László

A Tks5/FISH nagyméretű citoplazmatikus állványfehérje, mely N-terminálisán egy PX domént, majd azt követően öt SH3 domént tartalmaz. Src hatására tirozinon képes foszforilálódni és részt vesz az aktin citoskeleton átrendeződésében, podoszómák képzésében, mind az invazív rákos, mind normálisan működő, migrációra képes sejtek (makrofágok, oszteoklasztok) esetén. PX doménjén keresztül képes a plazmamembrán bizonyos inozitol-fosfolipidjeihez kötődni, ezáltal a podoszómákba transzlokálódni.

Munkánk során a Tks5 EGF-jelpályában való részvételét vizsgáltuk, mivel ismert, hogy az EGF növekedési faktor, EGFR-hoz kötődésén keresztül nagyon fontos szerepet játszik a sejtnövekedés, proliferáció, differenciáció szabályozásában.

Különböző sejtvonalakat használva néztük mind az endogén-, mind az overexpresszált fehérje tirozin-foszforilációját EGF-kezelés hatására. A sejtlizátumokból a fehérjét immunprecipitálva, Western blottal vizsgáltuk a foszforilációt, illetve immunfestést követően konfokális mikroszkóppal a fehérje sejtbéli lokalizációját. A PX domén szerepét irányított mutagenézissel létrehozott PX domén mutáns fehérjén tanulmányoztuk.

Kimutattuk, hogy EGF-kezelt sejtekben a Tks5 percekben belül tirozinon foszforilálódik, és a foszforiláció szintje legalább 2 órán keresztül fennmarad. Specifikus kináz inhibitor használva bizonyítottuk, hogy a foszforilációért az Src tirozin kináz felelős.

Megmutattuk, hogy EGF-kezelés hatására a Tks5 a plazmamembránba transzlokálódik, míg a PX domén mutáns fehérje csökkent membrán-transzlokációt, valamint csökkent tirozin-foszforilációt is mutat. Hasonló volt megfigyelhető egy PI 3-kináz inhibitor, az LY294002 használata esetén is, bizonyítva, hogy a PI 3-kináz lipidtermékei, a foszfátidil-inozitol-3-foszfátok szükségesek a PX doménon keresztüli membránkapcsolathoz.

Ezen eredmények alapján a Tks5/FISH-t az EGF jelpálya új tagjaként azonosítottuk.

\*Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet

\*\*Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet

## **EGF REGULATES TYROSINE PHOSPHORYLATION AND MEMBRANE- TRANSLOCATION OF THE SCAFFOLD PROTEIN TKS5**

Anna Fekete, Gábor Bógel\*, Zalán Péterfi\*\*, Miklós Geiszt\*\*, László Buday

Tks5/FISH is a scaffold protein comprising of five SH3 domains and an amino-terminal PX domain. It is a substrate of the tyrosine kinase Src and is required for actin cytoskeleton rearrangement and the organization of podosomes implicated in invasion of tumor cells, as well normal, migrating cells (e.g. macrophages, osteoclasts). The PX domain of Tks5 serves as a lipid-binding module for PtdIns(3)P and PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> present in the membrane of podosomes.

We have investigated the involvement of Tks5 in the EGF signaling pathway, because epidermal growth factor receptor (EGFR) is involved in diverse cellular processes, including proliferation and motility; however, it is also implicated in the development of various human cancers. A number of signaling pathways have been identified through which EGFR may regulate rearrangement of actin cytoskeleton.

In EGF-treated cells, Tks5 is tyrosine phosphorylated within minutes and the level of phosphorylation is sustained for at least 2 hours. Using a specific kinase inhibitor, we demonstrated that tyrosine phosphorylation of Tks5 is catalyzed by Src tyrosine kinase. We showed that treatment of cells with EGF results plasma membrane translocation of Tks5. In addition, treatment of cells with LY294002, an inhibitor of PI 3-kinase, or mutation of the PX domain reduces tyrosine phosphorylation and membrane translocation of Tks5.

Our results therefore identify Tks5 as a novel component of the EGF signaling pathway.

\* Department of Medical Chemistry, Semmelweis University Medical School

\*\* Department of Physiology, Semmelweis University Medical School

# IN VIVO ENZIMOLÓGIA: A DUTPÁZ HATÉKONYSÁG FIZIOLÓGIÁS HATÁSA MIKOBAKTÉRIUMBAN

Hirmondó Rita, Lopata Anna, Pécsi Ildikó, Vértessy G.Beáta, Tóth Judit

A timidilát bioszintézis minden sejtben létfontosságú, mivel a dTTP a DNS szintézis egyik építőköve. Az eukariótákban megtalálható három útvonalból két fő útvonal hiányzik a mikobakteriális timidilát bioszintézisben, ezért a dUTPáz reakció központi szerepet játszik ebben a szervezetben. A dUTPáz enzim kettős funkciót lát el: egyrészt előállítja a *de novo* dTTP szintézis prekurzorát, a dUMP-t, és ezáltal hozzájárul a normál dNTP készlet fenntartásához, másrészt közvetetten megakadályozza az uracil hibás beépülését a replikáció során a genomba, azáltal hogy alacsony dUTP:dTTP arányt tart fent.

Vizsgálataink célja, hogy a dUTPáz *in vitro* részletesen felderített működési mechanizmusát, valamint a timidilát szintézis útvonalban betöltött szerepét az élő sejtben is megismerjük, amelyhez modellként *Mycobacterium smegmatist* alkalmaztunk.

Az általunk elvégzett *in silico* analízis bizonyítja, hogy a mikobaktérium fajok timidilát szintézis útvonala erősen konzervált és a *Mycobacterium tuberculosis*hoz hasonlóan két enzim is rendelkezik dUTPáz funkcióval (*dut*, *dcd:dut*) a többi mikobaktérium fajban is. A konvencionális dUTPáz (*dut*) genomból való kiütése letális hatású *M. smegmatis*ban, mely fenotípus menekíthető a vad típusú gén genomba történő helyspecifikus integrációjával. Különböző aktivitású mutáns enzimekkel történő menekítéssel a mutáns enzimek élő sejtbe kifejtett hatásai jól tanulmányozhatók. Munkánk során 4 különböző, *in vitro* kutatásaink alapján ismert aktivitású *dut* mutánst vizsgáltunk *M. smegmatis* modellben. Azt találtuk, hogy a *dut* dUTPáz-aktivitása stresszmentes körülmények között való növekedésnél nem szükséges, viszont egyes stresszválaszok kialakulásához szükséges lehet. Emellett a dUTPáz enzimnek a dUTP hidrolízisen kívül egy másik esszenciális funkciója is valószínűsíthető, melyet az enzimek felszínén jelenlévő mikobaktérium-specifikus motívum közvetít.

Az eredményeinkből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a letalitást a mikobaktérium-specifikus motívum hiánya, nem pedig a csökkent enzimaktivitás okozza. Mivel ez a motívum mikobaktérium-specifikus és esszenciális, ezért specifikus és hatékony antimikobakteriális gyógyszer-célpont lehet.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Pécsi I, Hirmondó R, Brown AC, Lopata A, Parish T, Vértessy B, Tóth J: The dUTPase enzyme is essential in mycobacterium smegmatis  
PLOS ONE, 7(5): e37461 (2012)

## IN VIVO ENZYMOLOGY: PHYSIOLOGIC EFFECT OF DUTPASE MUTATION IN THE MYCOBACTERIUM CELL

Rita Hirmondó, Anna Lopata, Ildikó Pécsi, Beáta G. Vértessy, Judit Tóth

Thymidine biosynthesis is essential as dTTP is one of the nucleotide building blocks of DNA. Three major pathways exist for dTTP synthesis in Eucarya, while in mycobacteria only one of these is present. This one involves the dUTPase reaction. In addition, the constantly produced dUTP needs to be eliminated to prevent DNA uracilation. Therefore, dUTPase is also required to eliminate excess dUTP.

We aimed to relate the previously deciphered *in vitro* reaction mechanism of dUTPase to physiology in the living mycobacterial cell.

*Mycobacterium smegmatis* was used as a fast growing model for mycobacterial thymidine biosynthesis. We found that mycobacterial dUTPase genes (*dut*) exhibit over 85% sequence identity and has a genus-specific surface loop absent in the human dUTPase. The knock-out of *dut* resulted in lethality, which could be reverted by complementation with the wild-type *dut*. We assayed complementation with four dUTPase mutants with *in vitro* characterized enzyme activity. Importantly, mutant *dut* lacking the genus-specific loop was enzymatically unaffected, but was unable to complement lethality. However, partially or fully inactive mutants having the genus-specific loop could revert lethality. We also found that enzyme activity of *dut* is omitable in stress-free condition, but may be necessary under various stresses.

Our results prove that *dut* is essential in *M. smegmatis* and that essentiality is brought about by the mycobacterium-specific dUTPase motif and not by the enzymatic activity. Our results also indicates that *dut* has a moonlighting function brought about by the mycobacterium specific motif. Therefore, we propose that targeting the mycobacterium-specific motif will potentially yield an efficient, specific antimycobacterial treatment.

### REFERENCES

1. Pécsi I, Hirmondó R, Brown AC, Lopata A, Parish T, Vértessy B, Tóth J: The dUTPase enzyme is essential in mycobacterium smegmatis  
PLoS ONE, 7(5): e37461 (2012)

## CSEREVISZONY A KOOPERATIVITÁS ÉS A SPECIFICITÁS KÖZÖTT A DUTPÁZ SZUPERCSALÁDBAN

Szabó Judit Eszter, Takács Enikő, Merényi Gábor, Vértessy G. Beáta, Tóth Judit

Homotrimer enzimek esetében mindig érdekes kérdés, hogy vajon létezik-e kommunikáció az aktívhelyeik között. A homotrimer dUTPáz szupercsalád tagjai a dTTP bioszintézis fontos prekursorait állítják elő. A szupercsaládba tartozó dCTP-dezamináz és dCTP-dezamináz/dUTPáz bifunkciós enzimnek érdekes szabályozási mechanizmusát írták le: a feed-back inhibitorként ható dTTP kompetitív és allostérikus mechanizmusokon keresztül megnöveli a dCTP-dezamináz és a bifunkciós enzim kinetikai kooperativitását [1, 2]. Ez a mechanizmus lehetővé teszi a dCTP/dTTP szint rendkívül finom szabályozását. Ezen kívül a dTTP DCD és DCD-DUT enzimekre gyakorolt hatása tette lehetővé, hogy az ezekben az enzimekben lejátszódó központi csatornán keresztül működő homotróp allostérikus folyamatokra fény derüljön.

A szupercsalád harmadik tagja, a dUTPáz a sejtre káros dUTP-t hidrolizálja el, a dTTP szintézis prekursorát, dUMP-t állítva elő. A dUTPázok erősen specifikusak dUTP-re és ezért nem kötnek dTTP-t [3]. A szerkezet alapján azonban többször is javasolták korábban, hogy az eukarióta dUTPázok aktívhelyei között kooperatív kommunikáció létezhet [4, 5].

A humán dUTPáz kinetikai mechanizmusának feltárása nem mutatott aktívhely kommunikációra utaló lépést [6], ezért más módszerrel próbáltuk vizsgálni az esetleges kommunikációt az aktívhelyek között. A kooperativitás tettenérésére géntechnológiai módszerekkel kovalensen összekapcsolt humán dUTPáz trimereket hoztunk létre. A kovalens trimerekben így lehetőségünk volt arra, hogy egy-egy aktívhelyet szelektíven kikapcsoljunk. Ezzel a módszerrel olyan aszimmetrikus heterotrimereket állítottunk elő, melyekben egy vagy több *a*) katalitikusan inaktív, *b*) a C-terminális V. motívumot nem tartalmazó és ezért alacsony aktivitású és szubsztrátot gyengén kötő, *c*) vagy szubsztrátot egyáltalán nem kötő aktívhely található. Az aszimmetrikus heterotrimerek segítségével azt vizsgáltam, hogy az enzimreakció egy-egy lépésének – és ezzel egyidejűleg az általuk okozott konformáció-változásoknak – a kiiktatása milyen hatással van a trimer tulajdonságaira. A heterotrimereket *steady-state* és tranziens kinetikai módszerekkel, fluoreszcencia-spektroszkópiával és termofluorimetriás mérésekkel jellemeztem. Eredményeim egyértelműen azt mutatják, hogy a dUTPáz aktívhelyei egymástól függetlenül működnek minden aszimmetriát indukáló mutánsban.

A kooperativitás hiánya okainak feltárásához megvizsgáltuk a humán dUTPáz központi csatornáját is. Kimutattuk, hogy a humán dUTPáz központi csatornája  $Mg^{2+}$  iont köt és, hogy a  $Mg^{2+}$  ion kötődése a központi csatornához csökkenti annak flexibilitását, ami végeredményben növeli a dUTP aktívhelyhez való kötődésének erősségét.

Eredményeink arra utalnak, hogy a dUTPáz szupercsaládban a központi csatorna aktívhellyel szomszédos szakaszának flexibilitása, valamint a csatornán keresztüli allostérikus kommunikáció csereviszonyban áll a szubsztrátspecificitással. Mivel az érintett szakasz nem konzervált, a csereviszonyban álló tulajdonságok közül a DCD és DCD-DUT enzimekben kooperativitás, a dUTPázokban pedig erős specificitás alakult ki az enzimek funkcionális adaptációjának kiváló példáját szolgáltatva.



## IRODALOMJEGYZÉK

1. Helt SS, Thymark M, Harris P, Aagaard C, Dietrich J, Larsen S, Willemoes M: Mechanism of dTTP inhibition of the bifunctional dCTP deaminase: dUTPase encoded by *Mycobacterium tuberculosis* JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, 376(2): 554-69 (2008). Retrieved April 14, 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164314>).
2. Johansson E, Thymark M, Bynck JH, Fano M, Larsen S, Willemoes M: Regulation of dCTP deaminase from *Escherichia coli* by nonallosteric dTTP binding to an inactive form of the enzyme THE FEBS JOURNAL, 274(16): 4188-98 (2007). Retrieved April 17, 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651436>).
3. Vértessy BG, Tóth J: Keeping uracil out of DNA: physiological role, structure and catalytic mechanism of dUTPases ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH, 42(1): 97-106 (2009). Retrieved April 4, 2012 (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2732909&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>).
4. Fiser A, Vértessy BG: Altered subunit communication in subfamilies of trimeric dUTPases BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 279(2): 534-542 (2000). Retrieved March 29, 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118321>).
5. Mol CD, Harris JM, McIntosh EM, Tainer JA: Human dUTP pyrophosphatase: uracil recognition by a beta hairpin and active sites formed by three separate subunits STRUCTURE (London, England: 1993), 4(9):1077-1092 (1996). Retrieved May 29, 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805593>).
6. Tóth J, Varga B, Kovács M, Málnási-Csizmadia A, Vértessy BG. Kinetic mechanism of human dUTPase, an essential nucleotide pyrophosphatase enzyme THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 282(46): 33572-33582 (2007). Retrieved April 30, 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848562>).

## TRADE-OFF BETWEEN COOPERATIVITY AND SPECIFICITY IN THE dUTPASE SUPERFAMILY

Judit Eszter Szabó, Enikő Takács, Gábor Merényi, Beáta G. Vértessy, Judit Tóth

It is an intriguing question with oligomeric enzymes whether allosteric communication exists between their active sites. Members of the homotrimeric dUTPase superfamily (dUTPases and dCTP deaminases (DCD)) eliminate dUTP and produce precursors for dTTP biosynthesis [1]. The DCD enzymes display an interesting dTTP feedback inhibition mechanism, which shed light on the partially hidden homotropic allosteric communication mediated through the central channel of the homotrimer [2, 3].

dUTPase cannot bind dTTP due to its tight substrate binding pocket. Based on the structure it was proposed, however, that eukaryotic dUTPases, similarly to DCD-s, also behave cooperatively [4, 5]. As we previously could not detect cooperativity in the homotrimer [6], we set out to explore perturbed conformational states potentially mimicking dTTP binding. We therefore created covalently linked human dUTPase heterotrimers in which we could manipulate active sites selectively. In the resulting asymmetric pseudo-heterotrimers one or two monomers **a**, were catalytically inactive **b**, had reduced activity and substrate affinity **c**, or could not bind substrate at all. Using these mutant heterotrimers we investigated whether the interruption of different steps of the enzymatic cycle – and thereby of the putative active-inactive conformational equilibria– affects functioning of the non-mutated active sites. Using a variety of biochemical and enzyme kinetics methods and four different mutants we found no indication of cooperativity in human dUTPase.

To understand the structural basis of the surprising lack of cooperativity, we investigated the central channel of human dUTPase. We found that  $Mg^{2+}$  binding to the channel decreases the overall flexibility of human dUTPase which in turn strengthens dUTP binding to the active site.

In conclusion, we propose that the central channel of eukaryotic dUTPases lacks the allosteric route that mediates cooperativity in DCDs and instead, acquired increased substrate affinity with  $Mg^{2+}$  binding to it. The lack of cooperativity in dUTPases seems to be adaptation to high specificity and catalytic efficiency to break down dUTP. Our hypothesis is that the trade-off between cooperativity and specificity in dUTPases and DCDs represents the adaptation to the distinct roles of dUTP elimination/uracil-DNA avoidance and dUMP production/dTTP synthesis, respectively.

## REFERENCES

1. Vértessy BG, Tóth J: Keeping uracil out of DNA: physiological role, structure and catalytic mechanism of dUTPases  
ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH, 42(1): 97-106 (2009). Retrieved April 4, 2012  
(<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2732909&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>).
2. Helt SS, Thymark M, Harris P, Aagaard C, Dietrich J, Larsen S, Willemoes M: Mechanism of dTTP inhibition of the bifunctional dCTP deaminase:dUTPase encoded by Mycobacterium tuberculosis JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, 376(2): 554-69 (2008). Retrieved April 14, 2012  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164314>).
3. Johansson E, Thymark M, Bynck JH, Fano M, Larsen S, Willemoes M: Regulation of dCTP deaminase from Escherichia coli by nonallosteric dTTP binding to an inactive form of the enzyme  
THE FEBS JOURNAL, 274(16): 4188-98 (2007). Retrieved April 17, 2012  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651436>).
4. Mol CD, Harris JM, McIntosh EM, Tainer JA: Human dUTP pyrophosphatase: uracil recognition by a beta hairpin and active sites formed by three separate subunits  
STRUCTURE (London, England: 1993), 4(9):1077-1092 (1996). Retrieved May 29, 2012  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805593>).
5. Fiser A, Vértessy BG: Altered subunit communication in subfamilies of trimeric dUTPases  
BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 279(2): 534-542 (2000). Retrieved March 29, 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118321>).
6. Tóth Judit, Balázs Varga, Mihály Kovács, András Málnási-Csizmadia, and Beáta G Vértessy. 2007. Kinetic mechanism of human dUTPase, an essential nucleotide pyrophosphatase enzyme, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 282(46):33572-82. Retrieved April 30, 2012  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848562>).

## AZ ABCC6 TRANSZPORTER FEHÉRJE IN VITRO ÉS IN VIVO VIZSGÁLATA

Pomozi Viola, Fülöp Krisztina, Szabó Zalán, Iliás Attila, Váradi András

Kutatási témám középpontjában az ABC (ATP-Binding Cassette) fehérjék családjába tartozó ABCC6 transzportfehérje áll. A fehérjét kódoló gén mutációi egy ritka öröklődő kötőszöveti betegség, a Pseudoxanthoma elasticum (PXE) kialakulásához vezetnek [1, 2]. A hordozó státusz fokozott rizikófaktort jelent a korai szívkoszorúér megbetegedésben [3]. Az ABCC6 fehérje a hepatociták sejtmembránjában helyezkedik el [4], és képes glutation konjugátumok transzportálására [5], fiziológias szubsztrátja azonban még nem ismert.

Csoportunkban vizsgáltuk a vad típusú és számos, betegséget okozó mutáns ABCC6 fehérje transzport aktivitását, valamint *in vitro* sejtes rendszerekben tanulmányoztam a különböző mutánsok sejten belüli lokalizációját. A nem megfelelő lokalizációt mutató mutánsok esetében teszteltem a 4-phenylbutyrate „kémiai chaperon“ molekulát, amely irodalmi adatok alapján képes bizonyos „targeting-hibás“ membránfehérjéket kijuttatni a plazmamembránba [6].

Az *in vitro* rendszerek mellett *in vivo* egér modell rendszert is kidolgoztunk: hidrodinamikusan farokvéna injektálás módszerrel bejuttatjuk a humán ABCC6 cDNS-t tartalmazó plazmidot az egerekbe, és a plazmidról a humán fehérje az egerek májában expresszálódik [7]. Ezzel a módszerrel lehetővé válik akár a vad típusú, akár a különböző mutáns ABCC6 fehérjék expressziójának, lokalizációjának vizsgálata. A fehérje funkcionális vizsgálatához beállítottam egy irodalomból már ismert műtéti beavatkozást a PXE-re jellemző abnormális kalcifikáció előidézésére *Abcc6*<sup>-/-</sup> egerekben [8]. Ezzel a módszerrel vizsgálhatjuk, hogy a farokvéna injektálással bejuttatott humán ABCC6 képes-e kivédeni vagy csökkenteni a kalcium lerakódást a műtéti beavatkozás után. Előzetes eredményeink alapján a vad típusú ABCC6 transzporter csökkenti a kalcium lerakódást, azaz funkcionálisan képes pótolni az egér hiányzó endogén *abcc6* fehérjéjét. Ezzel az *in vivo* modellel tervezem vizsgálni a hibás lokalizációt mutató mutánsokat, hogy azoknál a 4-PBA kezelés hatására a lokalizáció kijavítása egyben képes-e visszaadni a fehérjének a funkcionális aktivitását is.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H, Swart J, Kool M, van Soest S, Baas F, ten Brink JB, de Jong PT.: Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum  
NATURE GENETICS, 25(2): 228-31 (2000)
2. Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, Csiszar K, Bacchelli B, Quaglino D, Pasquali-Ronchetti I, Pope FM, Richards A, Terry S, Bercovitch L, de Paepe A, Boyd CD: Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum  
NATURE GENETICS, 25(2): 223-27 (2000)
3. Köblös G, Andrikovics H, Prohászka Z, Tordai A, Váradi A, Arányi T: The R1141X loss-of-function mutation of the ABCC6 gene is a strong genetic risk factor for coronary artery disease  
GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS 14(1):75-8 (2010)
4. Sinkó E, Iliás A, Ujhelly O, Homolya L, Scheffer GL, Bergen AA, Sarkadi B, Váradi A.: Subcellular localization and N-glycosylation of human ABCC6, expressed in MDCKII cells  
BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 308(2):263-9 (2003)
5. Iliás A, Urbán Z, Seidl TL, Le Saux O, Sinkó E, Boyd CD, Sarkadi B, Váradi A.: Loss of ATP-dependent transport activity in pseudoxanthoma elasticum-associated mutants of human ABCC6 (MRP6)  
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 277(19):16860-7 (2002)
6. Rubenstein RC, Zeitlin PL.: A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate (Buphenyl) in deltaF508-homozygous cystic fibrosis patients: partial restoration of nasal epithelial CFTR function  
AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 157(2):484-90 (1998)
7. Le Saux O, Fülöp K, Yamaguchi Y, Iliás A, Szabó Z, Brampton CN, Pomozi V, Huszár K, Arányi T, Váradi A.: Expression and in vivo rescue of human ABCC6 disease-causing mutants in mouse liver  
PLOS ONE. 6(9):e24738. Epub (2011)
8. Doehring LC, Kaczmarek PM, Ehlers E, Mayer B, Erdmann J, Schunkert H, Aherrahrou Z.: Arterial calcification in mice after freeze-thaw injury  
ANNALS OF ANATOMY, 188(3):235-42 (2006)

## **IN VIVO AND IN VITRO STUDY OF THE ABCC6 TRANSPORTER**

Viola Pomozi, Krisztina Fülöp, Zalán Szabó, Attila Iliás, András Váradi

The ABCC6 transporter is a member of the ABC (ATP-Binding Cassette) protein family. Mutations in the *ABCC6* gene cause a rare heritable disorder: Pseudoxanthoma elasticum (PXE) [1, 2], and carrying a mutation in the gene is a risk factor in coronary artery disease [3]. ABCC6 is localized in the basolateral plasma membrane of the hepatocytes [4], and is able to transport glutathion conjugates [5], but its physiological substrate is yet unknown.

In our group we have been investigating the transport activity of the wild type and several disease-causing mutant forms of ABCC6 *in vitro*, and I also have been studying the cellular localization of the mutants in MDCKII cell lines. In case of those mutant forms, which were found not to be expressed in the plasma membrane, but intracellularly, I have tested the effect of 4-phenylbutyrate (4PBA). 4PBA is a so called „chemical chaperon“ which is known from the literature to help the targeting of certain mislocalized plasma membrane proteins [6].

We also have set up an *in vivo* mouse model system: we inject the plasmid containing the human *ABCC6* cDNA into the mouse using hydrodynamic tail vein injection. From the plasmid the human ABCC6 is expressed in the liver of the mouse [7]. Using this method we can study the expression and localization of the wild type or the mutant variants of ABCC6. For functional analysis of the protein I set up a surgical method in *Abcc6*<sup>-/-</sup> mice based on literature data in order to induce abnormal calcification, similar to PXE phenotype [8]. Using this model system we can study whether the human ABCC6, administered by hydrodynamic tail vein injection, is able to prevent or decrease calcium deposition in *Abcc6*<sup>-/-</sup> mice after the induction of calcification. Our preliminary results show that the wild type ABCC6 transporter decreases calcium deposition, therefore it is able to functionally substitute the mouse endogenous *Abcc6* protein, missing in *Abcc6*<sup>-/-</sup> mice. We plan to study the mislocalized mutant forms of ABCC6 by this method, investigating whether the correction of localization by 4PBA treatment also restores the functional activity of the protein.

## REFERENCES

1. Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H, Swart J, Kool M, van Soest S, Baas F, ten Brink JB, de Jong PT.: Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum  
NATURE GENETICS, 25(2): 228-31 (2000)
2. Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, Csiszar K, Bacchelli B, Quaglino D, Pasquali-Ronchetti I, Pope FM, Richards A, Terry S, Bercovitch L, de Paepe A, Boyd CD: Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum  
NATURE GENETICS, 25(2): 223-27 (2000)
3. Köblös G, Andrikovics H, Prohászka Z, Tordai A, Váradi A, Arányi T: The R1141X loss-of-function mutation of the ABCC6 gene is a strong genetic risk factor for coronary artery disease  
GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS 14(1):75-8 (2010)
4. Sinkó E, Iliás A, Ujhelly O, Homolya L, Scheffer GL, Bergen AA, Sarkadi B, Váradi A.: Subcellular localization and N-glycosylation of human ABCC6, expressed in MDCKII cells  
BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 308(2):263-9 (2003)
5. Iliás A, Urbán Z, Seidl TL, Le Saux O, Sinkó E, Boyd CD, Sarkadi B, Váradi A.: Loss of ATP-dependent transport activity in pseudoxanthoma elasticum-associated mutants of human ABCC6 (MRP6)  
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 277(19):16860-7 (2002)
6. Rubenstein RC, Zeitlin PL.: A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate (Buphenyl) in deltaF508-homozygous cystic fibrosis patients: partial restoration of nasal epithelial CFTR function  
AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 157(2):484-90 (1998)
7. Le Saux O, Fülöp K, Yamaguchi Y, Iliás A, Szabó Z, Brampton CN, Pomozi V, Huszár K, Arányi T, Váradi A.: Expression and in vivo rescue of human ABCC6 disease-causing mutants in mouse liver PLOS ONE. 6(9):e24738. Epub (2011)
8. Doehring LC, Kaczmarek PM, Ehlers E, Mayer B, Erdmann J, Schunkert H, Aherrahrou Z.: Arterial calcification in mice after freeze-thaw injury  
ANNALS OF ANATOMY, 188(3):235-42 (2006)

## **STAPHYLOCOCCUS AUREUS FÁG dUTPÁZ SZABÁLYOZÓ SZEREPE A PATOGENICITÁSI SZIGETEK KIFEJEZŐDÉSE SORÁN**

Kádár Veronika, Németh Veronika, Zagyva Imre, Szabó Judit, Leveles Ibolya,

Tóth Judit, Vértessy G. Beáta

A *Staphylococcus aureus* patogenicitási szigetei (SaPI) a baktérium fertőzőképességéért felelős géneket (toxin) kódolnak, szerepük a virulens gének terjesztése a baktérium populációk közt. A SaPI kifejeződését egy Stl nevezetű fehérje gátolja. A  $\phi 11$  fág fertőzés következtében a fág dUTPáz fehérjéje kölcsönhatásba lép az Stl fehérjével, ezáltal derepresszálja a SaPI DNS kifejeződését, ami elindítja a kivágás-replikáció-csomagolás ciklusát. A *Staphylococcus aureus* fág dUTPáz egy bifunkciós enzim, dUTPáz aktivitása mellett az Stl fehérje derepresszióját szabályozza. Az aminosav-sorrend vizsgálat alapján egyes *Staphylococcus* fág dUTPázok ( $\phi 11$  fág) tartalmaznak egy 40 aminosav hosszú szakaszt (inzerit), amelynek az Stl kötésben feltételezhetően szerepe van.

A fág dUTPáz és az Stl fehérje tulajdonságait és a közöttük létrejött kölcsönhatás kialakulását különféle módszerek (spektrofotometria, fluorimetria, EMSA) felhasználásával jellemeztem.

Vad típusú és inzerit mentes  $\phi 11$  dUTPázokkal elvégzett katalitikus aktivitás mérési vizsgálatok megmutatták, hogy a katalitikus aktivitás mértéke mindkét dUTPáz esetében hasonló, továbbá jól egyezik a humán vagy mikobaktérium (*Mycobacterium tuberculosis*) dUTPázok aktivitási adataival. Az Stl fehérje jelenlétében mind a vad, mind az inzerit hiányos dUTPáz aktivitása is jelentős mértékben lecsökken. Elmondhatjuk, hogy az inzerit jelenléte illetve hiánya sem a dUTPáz által katalizált reakciót, sem az Stl inhibíciót nem befolyásolja.

A fluorimetriás mérések igazolták, hogy a C terminális kar részt vesz a szubsztrát kötésben illetve megmutatták, hogy az inzeritnek nincs jelentős hatása a szubsztrát kötődésre.

EMSA (Electrophoretic mobility shift assay) módszerrel végzett kísérletekben a dUTPáz és az Stl kölcsönhatását vizsgáltam a az Stl feltételezett DNS kötőhelyének jelenlétében. Az eredmények az mutatják, hogy a dUTPáz Stl komplex kialakulásának hatására az Stl leválik a DNS-ről, az inzerit mentes dUTPáz esetében viszont az Stl DNS kötés megmarad.

Ezen eredmények alapján az inzerit szerepét befolyásolja a DNS jelenléte a dUTPáz és az Stl kölcsönhatásának kialakulása során. A dUTPáz Stl DNS komplex jellemzéshez további vizsgálatok szükségesek.



## **REGULATORY ROLE OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* PHAGE dUTPASE IN THE EXPRESSION OF PATOGENICITY ISLANDS**

Veronika Kádár, Veronika Németh, Imre Zagyva, Judit Szabó, Ibolya Leveles,  
Judit Tóth, Beáta G. Vértessy

The *Staphylococcus aureus* pathogenicity islands (SaPI) encodes the genes responsible for the pathogenicity (toxines), have a major role in spreading virulence genes among bacterial populations. The SaPI expression is repressed by a protein called StI. As a result of phage infection the phage dUTPase interacts with StI protein, disturbing the StI DNA complex and thereby initiating the excision-replication-packaging cycle of the island. The *Staphylococcus aureus* phage dUTPase is a bifunctional enzyme, in addition to the dUTPase activity it regulates the derepression of StI. Based on the amino-acid sequence analysis some *Staphylococcus* phage dUTPases include a 40 amino-acid long fragment (insert), which is presumably linked with the StI binding.

I examined properties of StI and phage dUTPase protein and the interaction between them with various methods (spectrophotometry, fluorimetry, EMSA).

The catalytic activity measurements with wild type and insert free  $\phi$ 11 dUTPases showed, that the extent of the catalytic activity is similar in both cases, also it fits well with human and mycobacterium (*Mycobacterium tuberculosis*) dUTPase activity data. In the presence of StI protein both the wild type and insert free  $\phi$ 11 dUTPase activity significantly reduced. We can say, that the presence or absence of the insert did not have an effect on dUTPase catalyzed reaction or the StI inhibition.

The fluorimetric measurements showed, that the C terminal arm participates in the substrate binding and also showed, that the insert has no significant effect on substrate binding manner.

I investigated with EMSA (Electrophoretic mobility shift assay) method the interaction of dUTPase and StI in the presence of the suspected StI binding site. The results show dUTPase and StI complex formation causes the StI detachment from the DNA, however in the case of the insert free dUTPase, the binding maintained.

Based on these results the role of the insert is influenced by the presence of the DNA during the formation of the dUTPase StI complex. The characterisation of dUTPase StI DNA complex need further investigations.

## MULTIDROG REZISZTENS TUMORSEJTEKET CÉLZOTTAN ELPUSZTÍTÓ VEGYÜLETEK KERESÉSE ÉS TESZTELÉSE IN VITRO SEJTVONALAKON

Tóth Szilárd, Füredi András, Kanta Eszter, Síkhegyi Antónia, Szakács Gergely

A rosszindulatú tumorok gyógyszeres kezelése során sok esetben a terápiára rosszul reagáló, rezisztens tumorok alakulnak ki. A rezisztens tumorsejtek a hasonló hatásmechanizmusú citosztatikumokkal szemben is ellenállóvá válhatnak, kialakítva az ún. multidrog rezisztens (MDR) fenotípust. A MDR kialakulásának egyik legfőbb oka az ABC transzporterek fokozott sejt felszíni expressziója, ami mintegy „kiporszívózza” a sejtekből a sejtmembránon keresztül beoldódó xenobiotikumokat. Az ABC transzporterek közül a legerősebb és legáltalánosabb rezisztenciát az ABCB1 (P-gp) mutatja. Mivel a legtöbb ma használatos kemoterápiás szer is szubsztrátja a P-gp-nek, így ez a transzporter a rezisztencia leküzdésére irányuló gyógyszerkutatások középpontjában helyezkedik el.

Kutatásunknak az a megfigyelés adott alapot, miszerint a P-gp egy eddig ismeretlen mechanizmus révén érzékennyé teszi a rezisztens daganatos sejteket bizonyos vegyületekkel szemben. Kutatómunkánk célja azonosítani és *in vitro* sejtvonalakon tesztelni a P-gp funkcióját kihasználva támadó MDR-szelektíven toxikus molekulákat. Az *in vitro* citotoxicitási tesztek parentális, és a belőlük származó rezisztens sejteken végezzük. Az *in vitro* szűrés során azokat a molekulákat választjuk ki, melyek csak funkcionáló P-gp mellett fejtik ki az MDR-szelektív hatásukat. Jelenleg folyamatban van egy robotizált, nagy áteresztőképességű rendszer kiépítése, melyben az eddig használt konvencionális citotoxicitási esszéket egy informatívabb és gazdaságosabb fluoreszcens esszével helyettesítjük.

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Szakács G, Annereau JP, Lababidi S, Shankavaram U, Arciello A, Bussey KJ, Reinhold W, Guo Y, Kruh GD, Reimers M, Weinstein JN, Gottesman MM: Predicting drug sensitivity and resistance: profiling ABC transporter genes in cancer cells  
CANCER CELL, 6: 129-137 (2004)
2. Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM: Targeting multidrug resistance in cancer  
NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, 5: 219-234 (2006)
3. Türk D, Hall MD, Chu BF, Ludwig JA, Fales HM, Gottesman MM, Szakács G: Identification of compounds selectively killing multidrug-resistant cancer cells  
CANCER RESEARCH, 69: 8293-8301 (2009)

## **IDENTIFICATION AND *IN VITRO* TESTING OF COMPOUNDS TARGETING MULTIDRUG RESISTANT CANCER CELLS**

Szilárd Tóth, András Füredi, Eszter Kanta, Antónia Síkhegyi, Gergely Szakács

Treating malignant tumors by chemotherapeutics often results in the emergence of drug resistant cancer. Resistant tumor cells may become protected against other cytostatics with similar mechanism of action, thus forming the so-called multidrug resistant (MDR) phenotype. One of the main reasons of MDR is the overexpression of ABC transporters. These transporters are able to efflux xenobiotics from the cells. Among ABC transporters, the most common and most relevant resistance is conferred by ABCB1 (P-gp), which is able to recognize numerous chemotherapeutics currently in use. Therefore, efforts to overcome this form of resistance tend to focus on this particular protein.

Our research is based on the observation that P-gp overexpression makes resistant tumor cells hypersensitive to certain drugs. Presently, the mechanism of action of the MDR-selective compounds is unknown. Our objective is to identify MDR selective compounds, which exploit the function of P-gp, in *in vitro* cytotoxicity assays. The cytotoxicity assays are measured in parental and P-gp expressing MDR cell line pairs. After evaluating the data from *in vitro* screening, we retain compounds, whose toxicity is potentiated by P-gp. Currently, we are introducing a robotized, high throughput system. We also intend to replace our conventional cytotoxic assay with a cost-effective and more informative fluorescent assay.

### **REFERENCES**

1. Szakács G, Annereau JP, Lababidi S, Shankavaram U, Arciello A, Bussey KJ, Reinhold W, Guo Y, Kruh GD, Reimers M, Weinstein JN, Gottesman MM: Predicting drug sensitivity and resistance: profiling ABC transporter genes in cancer cells  
CANCER CELL, 6: 129-137 (2004)
2. Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM: Targeting multidrug resistance in cancer  
NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, 5: 219-234 (2006)
3. Türk D, Hall MD, Chu BF, Ludwig JA, Fales HM, Gottesman MM, Szakács G: Identification of compounds selectively killing multidrug-resistant cancer cells  
CANCER RESEARCH, 69: 8293-8301 (2009)

## MULTIDROG REZISZTENCIA: VELÜNK VAGY ELLENÜNK?

### TUMORMODELLEK, RÁKOS ÖSSEJTEK ÉS AZ MDR-SZELEKTÍV MOLEKULÁK

Füredi András, Tóth Szilárd, Sikhegyi Antónia, Kanta Eszter, Tóvári József\*, Szakács Gergely

A rákos betegségek gyógyítása még napjainkban is szignifikáns kihívást jelent a klinikum számára. A citosztatikus szerekkel folytatott kemoterápiák rendszeresen beleütköznek az ún. multidrog rezisztencia (MDR) jelenségébe, amikor is rákos sejtek bizonyos fehérjék túl- vagy alulexpresszáásával képesek az adott gyógyszermolekulák hatását csökkenteni vagy azt teljesen elkerülni. Ezen fehérjék közül a legjelentősebb hatást az ABC (ATP binding cassette) család proteinjeinek megnövekedett expressziója mutatja, ezen belül is kiemelkedve a P-glycoprotein (Pgp, ABCB1, MDR1). A Pgp képes a sejt belsejéből az extracelluláris tér felé transzportálni változatos, egymáshoz strukturálisan nem köthető toxikus molekulákat, melyek koncentrációja így nem éri el a kívánt hatáshoz szükséges mennyiséget a sejtekben. A probléma leküzdésére csoportunk korábban egy paradox hatáson alapuló eljárást javasolt, mely szerint vannak olyan vegyületek, amik képesek a Pgp-t expresszáló sejtek célzott elpusztítására: megszületettek az MDR-szelektív molekulák.

Ezek a molekulák, egy eddig még nem tisztázott mechanizmus révén, magas koncentrációban elpusztítják, míg kisebb mennyiségben az ABCB1 fehérje teljes elvesztésére kényszerítik (fenotípus-váltás, *phenotype-switch*) az addig gyógyszer rezisztens rákos sejteket, így újra szenzitíválva őket a hagyományos kezelésekkel szemben. Jelenlegi kutatómunkánk e különleges hatások kiaknázására, illetve egy *in vivo* terápiás protokoll felállítására irányul állatmodellekben.

Kutatásunk kiterjed különböző tumormodellek kidolgozására, az MDR-szelektív vegyületek formulációjára és a hozzájuk köthető toxikológiai, farmakológiai és hatástani vizsgálatok tervezésére és kivitelezésére, egy későbbi MDR-szelektív terápia megalapozására, valamint a rákos őssejtek és a multidrog rezisztencia kapcsolatának feltérképezésére.

\*Országos Onkológiai Intézet, Budapest

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Szakács G, Annereau JP, Lababidi S, Shankavaram U, Arciello A, Bussey KJ, Reinhold W, Guo Y, Kruh GD, Reimers M, Weinstein JN, Gottesman MM.: Predicting drug sensitivity and resistance: profiling ABC transporter genes in cancer cells  
CANCER CELL 6(2):129-37 (2004)
2. Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM.: Targeting multidrug resistance in cancer  
NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, 5(3):219-34 (2006)
3. Ludwig JA, Szakács G, Martin SE, Chu BF, Cardarelli C, Sauna ZE, Caplen NJ, Fales HM, Ambudkar SV, Weinstein JN, Gottesman MM.: Selective toxicity of NSC73306 in MDR1-positive cells as a new strategy to circumvent multidrug resistance in cancer  
CANCER RESEARCH, 66(9): 4808-15 (2006)
4. Türk D, Hall MD, Chu BF, Ludwig JA, Fales HM, Gottesman MM, Szakács G.: Identification of compounds selectively killing multidrug-resistant cancer cells  
CANCER RESEARCH, 69(21): 8293-301 (2009)

## MULTIDRUG RESISTANCE: FRIEND OR FOE?

### TUMORMODELLS, CANCER STEM CELLS AND THE MDR-SELECTIVE MOLECULES

András Füredi, Szilárd Tóth, Antónia Síkhegyi, Eszter Kanta,

József Tóvári\*, Gergely Szakács

Curing malignant tumors is still a significant challenge for the clinicians. Treatment of malignancies with chemotherapy is often hampered by a common phenomenon, the so-called multidrug resistance (MDR). The main reason of MDR is the overexpression of ABC (ATP Binding Cassette) transporters, especially the P-glycoprotein (P-gp, ABCB1, MDR1). P-gp can extrude various structurally unrelated toxic compounds from the cells preventing the drugs to reach the effective concentration inside the cells. Previously our group published a method to tackle this problem based on the observation of a paradox effect. Briefly, we identified molecules with the capability to target Pgp-overexpressing cells. MDR-selective compounds by a yet unclear mechanism are able to kill drug resistant cells or prevent the emergence of the MDR phenotype. The main goal of our work is the exploitation of these effects and the establishment of a future *in vivo* treatment protocol.

Our research is focusing on the establishment of different *in vivo* tumor models, the formulation of MDR-selective compounds, in order to establish the appropriate therapeutic modalities of these molecules and to understand the role of Cancer Stem Cells (CSCs) in MDR.

\*National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

#### REFERENCES

1. Szakács G, Annereau JP, Lababidi S, Shankavaram U, Arciello A, Bussey KJ, Reinhold W, Guo Y, Kruh GD, Reimers M, Weinstein JN, Gottesman MM.: Predicting drug sensitivity and resistance: profiling ABC transporter genes in cancer cells.  
CANCER CELL 6(2):129-37 (2004)
2. Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM.: Targeting multidrug resistance in cancer.  
NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, 5(3):219-34 (2006)
3. Ludwig JA, Szakács G, Martin SE, Chu BF, Cardarelli C, Sauna ZE, Caplen NJ, Fales HM, Ambudkar SV, Weinstein JN, Gottesman MM.: Selective toxicity of NSC73306 in MDR1-positive cells as a new strategy to circumvent multidrug resistance in cancer.  
CANCER RESEARCH, 66(9): 4808-15 (2006)
4. Türk D, Hall MD, Chu BF, Ludwig JA, Fales HM, Gottesman MM, Szakács G.: Identification of compounds selectively killing multidrug-resistant cancer cells.  
CANCER RESEARCH, 69(21): 8293-301 (2009)

## URACILOS DNS A TELJES ÁTALAKULÁSSAL FEJLŐDŐ ROVAROKBAN

Scheer Ildikó, Róna Gergely

Uracil kétféle úton kerülhet a DNS-be: beépülhet a timin helyett, illetve a citozin dezaminálódásával. A bázis kivágási DNS hibajavító mechanizmus, és a nukleotid szintek szabályozása felel azért, hogy ne halmozódhasson fel uracil a genomban. A két legfontosabb enzim ebben a folyamatban az uracil-DNS-glikoziláz és a dUTPáz. A teljes átalakulással fejlődő rovarokban nincs jelen az uracil felismeréséért és lehasításáért első sorban felelős uracil-DNS-glikoziláz, az UNG. Emellett, az ecetmuslica differenciált lárva szöveteiben nincs dUTPáz expresszió, csupán az osztódó szövetekben. Ezen két enzim hiányának következtében az ecetmuslica lárvákban magas uracil tartalmat mértünk. Kimutattuk, hogy a dUTPáz csendesítése sejthalálhoz és DNS fragmentálódáshoz vezet az osztódó szövetekben, ami báb letalitást okoz [1].

Munkám során ezért azt tűzöm ki célul, hogy különböző rendszertani kategóriákba tartozó, teljes átalakulással fejlődő rovarokra is kiterjesszem az ecetmuslicában tapasztaltakat. Ehhez egy másik muslicafaj, a *Drosophila virilis*, a lepkék közé tartozó, ipari jelentőséggel bíró selyemhernyó (*Bombyx mori*), az mezőgazdasági kártevő bogár *Tribolium castaneum*, valamint a hártványászárnyúak közé tartozó méh (*Apis mellifera*) embrióinak és különböző stádiumú lárváinak genomi uracil tartalmát és dUTPáz expresszióját kívánom meghatározni. Ehhez többek között egy qPCR-en és a *Pyrococcus furiosus* DNS polimerázának uracil-DNS diszkriminációján alapuló megközelítést alkalmazok [2]. Ezzel párhuzamosan dot-blot technikával, az UNG uracil-specifikus kötődését felhasználva szeretném a genomi uracil tartalmat kvantifikálni. A dUTPáz expressziót Western blottal vizsgálom.

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Muha V et al.: Uracil-containing DNA in *Drosophila*: Stability, Stage-specific Accumulation, and Developmental Involvement  
PLOS GENETICS, e1002738 (2012)
2. Horvath A. and Vertessy BG: A one-step method for quantitative determination of uracil in DNA by real-time PCR  
NUCLEIC ACIDS RESEARCH, 38:e196 (2010)

## URACIL DNA IN HOLOMETABOLA INSECTS

Ildikó Scheer, Gergely Róna

Uracil can incorporate into DNA via two mechanisms: instead of thymine, or via cytosine deamination. Base-excision repair and regulation of nucleotide pools are responsible for the prevention of uracil accumulation in DNA. Two key enzymes in this process are uracil-DNA glycosylase and dUTPase. In Holometabola insects *ung*, which is primarily responsible for recognition and excision of uracil, is not encoded. In addition, there is no dUTPase expression in differentiated tissues of fruitfly, only in dividing tissues. As a consequence of lack of these two enzymes, we measured high uracil content in fruitfly larvae. It was demonstrated that dUTPase silencing cause cell death and DNA fragmentation in dividing tissues that induces pupae lethality [1].

In my work I aim to extend our knowledge in fruitfly to insects belonging to other taxonomical categories among Holometabola. To achieve it, I would like to determine genomic uracil content and dUTPase expression of embryo and different stages of larvae of and another midge, *Drosophila virilis*, a butterfly that has industrial significance, the silkworm, an agricultural pest beetle, *Tribolium castaneum*, and a digger, the western honey bee (*Apis mellifera*). To measure it, I use an approach, which uses a qPCR-based assay that takes advantage of uracil-DNA discrimination of *Pyrococcus furiosus*'s DNA polymerase [2]. Besides, with dot-blot technic, using *ung*'s uracil-specific binding, I would like to quantify uracil content of DNA. I intend to examine dUTPase expression with Western blot.

### REFERENCES

1. Muha V et al.: Uracil-containing DNA in *Drosophila*: Stability, Stage-specific Accumulation, and Developmental Involvement  
PLOS GENETICS, e1002738 (2012)
2. Horvath A. and Vertessy BG: A one-step method for quantitative determination of uracil in DNA by real-time PCR  
NUCLEIC ACIDS RESEARCH, 38:e196 (2010)

# NANOKRISTÁLYOS VÉKONYRÉTEGEK DIELEKTROMOS FÜGGVÉNYÉNEK VIZSGÁLATA SPEKTROSKÓPIAI ELLIPSZOMETRIÁVAL

Agócs Emil, Petrik Péter

A szigetelőkbe ágyazott, jól meghatározott nanokristályos szilíciumoknak számos felhasználási területen a nanoelektronikában, integrált fotonikában és szenzorokban nagyon fontos szerepük van. A kvantum-bezártásgnak köszönhetően a szilícium nanokristályok sáv szerkezete eltér a tömbi szilíciumtól, és erősen függ a kristály méretétől. A dielektromos függvényüket elemezve értékes információhoz juthatunk a sáv szerkezetről, mivel a félvezető kristályokban a dielektromos függvény képzetes része az elektron állapotsűrűséggel összefügg.

A kiértékelések kapcsolatos jelentős probléma, hogy a dielektromos függvényt összetett struktúrája miatt elfogadható pontossággal csak akkor tudjuk leírni, ha sok paramétert használunk. Az illesztendő paraméterek szerepe döntően az, hogy leírják a különböző alakú csúcsokhoz tartozó oszcillátorokat.

Az ellipszometriai vizsgálatoknak egy jelentős része afelé halad, hogy egyre összetettebb mintákat vizsgálhassunk. Ekkor már nem csak a megfelelő optikai modellek kiválasztása, hanem a globális paraméterkereső használata is egyre fontosabbá válik. A legtöbb esetben az illesztési folyamatok végeztével az iterációs gradiens algoritmus talál egy minimumot, de azt biztosan állítani, hogy az egyben a globális minimum is, kritikus kérdés.

Ebben a munkában egy módszert mutatunk be, mely jelentősen segíthet a rendszer globális minimuma felé eljutni. Megmutatjuk, hogyan lehet következetes analízissel a szabad paraméterek számát lecsökkenteni, mely során feltárjuk az érzéketlen és egymással függésben levő paramétereket, és rögzítünk, illetve egymáshoz csatolunk annyi paramétert, ahányat csak lehet. A módszer olyan esetekben is hasznos, ha a paraméterek kezdeti értékei nincsenek jól meghatározva. Az algoritmus képes automatizáltan és párhuzamosan, több processzoron egyszerre futni.

A módszert kvarcra leválasztott szilícium nanokristályos vékonyrétegeken mutatjuk be, melyet nagy nyomáson kémiai gőzfázisú leválasztással (LPCDV) állítottak elő. A nanokristályos szilícium vékonyrétegek leírására az Adachi által felállított dielektromos modell-függvényt alkalmaztuk.

*Ez a munka a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0025 azonosítójú projekt illetve a K81842 azonosítójú OTKA támogatásával valósult meg.*



# **DIELECTRIC FUNCTION ANALYSIS OF NANOCRYSTAL THIN FILMS BY SPECTROSCOPIC ELLIPSOMETRY**

Emil Agozs, Peter Petrik

Silicon nanocrystals (Si-NCs) of a well defined size embedded in a dielectric are extremely important in many applications in nanoelectronics, silicon integrated photonics and sensors. Due to quantum-confinement the band structure of silicon nanocrystals is different from that of bulk silicon and strongly depends on the NC size. Analyzing the dielectric function provides valuable information on the band structure, because the imaginary part of the dielectric function is directly proportional to the joint density of electron states in the semiconductor crystal.

The problem of the analysis is that the critical point features of the dielectric function can only be described with acceptable accuracy when using numerous parameters. The majority of the fit parameters are that describing the oscillators of different line-shapes.

A significant part of ellipsometric investigations is directed towards the analysis of samples with increasing complexity. Not only the choice of proper optical models, but also the use of global parameter search is getting more and more important. The final iterative gradient algorithm of the fitting process finds a minimum in most cases, but assuring that it is the global one is a crucial issue.

In this work we propose a method that may help significantly to move towards the global minimum of the system. We show how the number of fit parameters can be reduced by a systematic analysis to find non-sensitive and correlating parameters to fix and couple as much parameters as possible. This method is useful when the initial values of the parameters are not well defined. The algorithm can be run automatically and simultaneously on different CPUs.

We demonstrate the method on nanocrystalline silicon thin films deposited by low pressure chemical vapor deposition (LPCVD) of Si on quartz. The Model Dielectric Function method of S. Adachi was used to describe the nanocrystalline Si layers of samples.

*This work was supported by the National Development Agency grant TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0025 and OTKA grant Nr. K81842.*

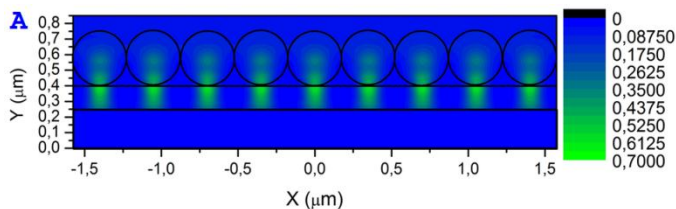
# VÉKONYRÉTEGEK KÖZVETLEN NANOMINTÁZÁSA ÉS NANOMÉRETŰ MASZK LÉTREHOZÁSA UV LÉZERREL

Szívós János\*, Serényi Miklós, Fülöp Eszter, Sáfrán György

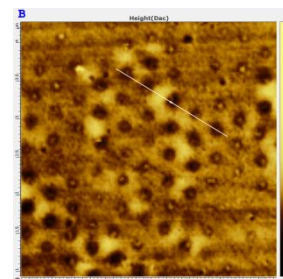
A mágneses adattárolók kapacitásának nagyságrendi növeléséhez nanomintázott mágneses rétegek (BPM=Bit Patterned Media) szükségesek. Több út létezik az 1 Tbit/inch<sup>2</sup> adatsűrűség (~25 nm pöttyméret) elérésére, például elektronsugaras litográfia, “nanobélyegzés”, és kémiai módszerek.

Alternatív megoldásként a Langmuir-Blodgett (LB) filmmel történő lézeres nanomintázás lehetőségét vizsgáltuk. A LB film 150, illetve 300 nm átmérőjű szorosan pakolt, önrendező szilika nanogömbökből [1] áll. Számítógépes szimulációink szerint ekkor a LB film nanogolyói gömblencseként fókuszálják a lézernyalábot a minta felületére (1. ábra). A nyaláb energiasűrűsége akár 2 nagyságrenddel növekedhet lokálisan, ami a minta felületének lokális elpárolgását (ablációját) okozhatja.

Kísérleteinket pulzusüzemű Kr-F UV excimer lézerrel végeztük ( $\lambda=248$  nm), Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> modell rétegeken és magnetronos porlasztással előállított AlO<sub>x</sub> filmekken. A kapott struktúrát és a mintázat morfológiáját AFM (Atomi Erő Mikroszkóp) és TEM (Transzmissziós Elektronmikroszkóp) segítségével vizsgáltuk. Eredményeink azt mutatják, hogy ezzel a módszerrel nemcsak a fém-, de a magas olvadáspontú, szigetelő rétegek is lokálisan elpárolgathatók (2. ábra). Ezért ez a technika alkalmazható maszknélküli és maszkkal történő nanomintázásra is, így egy lehetséges technológia lehet BPM megvalósítására is.



1. ábra Szimulált keresztmetszeti intenzitás LB filmen keresztül kezelt réteg esetén



2. ábra A technikával létrehozott mintázat részlete (AFM kép)

Ezt a munkát a Nemzeti Fejlesztési Ügynökség a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0025 pályázat keretében támogatta.

\*Molekuláris- és Nanotechnológiák Doktori Iskola, Pannon Egyetem, Veszprém

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Stöber W, Fink A, Bohn E: Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, 26: 62-69 (1968)

# DIRECT NANOPATTERNING OF THIN FILMS AND PREPARING NANO-SCALE MASKS WITH UV LASER

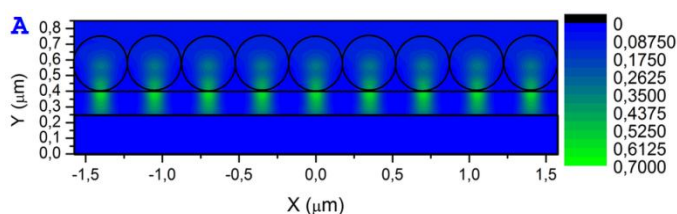
János Szívós\*, Miklós Serényi, Eszter Fülöp, György Sáfrán

Nanopatterned magnetic films (BPM=Bit Patterned Media) are required to raise the storage capacity of the magnetic recording media. There are several ways to reach the 1 Tbit/inch<sup>2</sup> storage density (~25 nm dot size), for instance the electron beam lithography, nanostamping, and chemical methods.

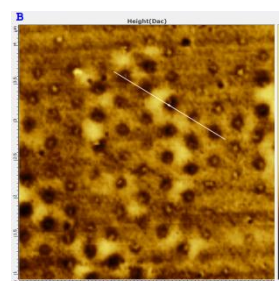
The possibility of patterning by means of a Langmuir-Blodgett (LB) film with UV laser was investigated. The LB film contains closely packed, self-assembled silica nanospheres [1] of either 150nm or 300 nm diameter. According to the computer simulations the nanospheres of the LB film focus the laser beam to the surface as individual spherical lenses (Fig. 1). The local density of beam energy can increase with 2 orders of magnitude, which evokes the local evaporation (ablation) of the surface of the specimen.

Our experiments were carried out by means of a pulsed Kr-F excimer UV-laser ( $\lambda=248$  nm), on Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> model layers, and DC magnetron sputtered AlO<sub>x</sub> films. The obtained structures and the morphology of patterns were investigated with AFM (Atomic Force Microscope) and TEM (Transmission Electron Microscope).

The results show that the local evaporation of the surface is possible with this method in the case of not only the metal, but the high melting point, insulator layers (Fig. 2). Therefore this technique can be applied for nanopatterning with and without mask as well, so this can be a possible technology to realize BPM too.



**Figure 1** Simulated cross sectional intensity in the case of a layer treated through LB film



**Figure 2** A part of the pattern made by our technique (AFM image)

*This work was supported by the National Development Agency grant TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0025.*

\* Doctoral School of Molecular- and Nanotechnologies, University of Pannonia, Veszprém

## REFERENCES

1. Stöber W, Fink A, Bohn E: Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, 26: 62-69 (1968)

## NI RÉTEGEK NÖVESZTÉSE ZAFÍR HORDOZÓN

Fogarassy Zsolt, Dobrik Gergely, Varga Károly Lajos\*, Bíró László, Lábár János

A zafír egykristály a vékony rétegek porlasztásos növesztésének egyik gyakran használt hordozója, aminek nagy előnye az olcsósága. A kialakított vékony rétegek felületének durvasága fontos szerepet játszik azok felhasználása során. Napjainkban a kutatások középpontjába került grafén előállításában is szerepe lehet a jó minőségű nikkell vékony rétegeknek. CVD-vel számos anyagon próbálkoznak jó minőségű, egyrétegű grafén előállításával, köztük nikkelen is. A nikkell magas hőmérsékleten jól oldja a szenet, aminek szerepe van abban, hogy egyrétegű grafént csak nikkell egykristályon tudtak előállítani.

A Ni porlasztásos növesztését tanulmányoztuk zafír egykristály (0001) bazális síkján, különböző hőmérséklet, fluxus és a hordozó előfeszítés mellett. A kapott rétegeket TEM, AFM és esetenként SEM-vizsgálatoknak vetettük alá.

A vizsgált tartomány teljes szélességében epitaxiális növekedést tapasztaltunk. A várakozásoknak megfelelően a Ni (111) síkja párhuzamosan nőtt a hordozó felületével. Minden esetben megjelentek ikresedett szemcsék, amiket az irodalomban „dupla pozíciós” neveznek. Meglepetésre két eltérő orientáció is jelen volt az ikresedésen felül. A zafír (30-30) síkjával párhuzamosan a nikkell rétegben a (220) („A” orientáció) és a (211) („B” orientáció) orientációk is megfigyelhetőek voltak. A fluxus, a hőmérséklet és az előfeszítés paraméterek változtatásával sikerült a kétféle orientációjú kristályok arányát módosítani, illetve elérni, hogy egyszerre csak az egyik legyen jelen, és a jelenséget értelmezni.

A zafírra epitaxiálisan növekvő nikkell két lehetséges orientációt is felvehet, ennek oka, hogy a kezdeti növekedésnél, csiraképződésnél az „A” típusú orientáció energetikailag kedvezőbb a jobb adhézió miatt, mint a „B” típusú orientáció. A „B” típusú orientáció azonban nagyobb kezdeti csiraméretnél, illetve vastagabb mintánál már kedvezőbb lehet, de az erős Ni-Ni kötések miatt már nem megy végbe az átkristályosodás. A kezdeti stabil csiraméretet szabályozó paraméterekkel lehetőségünk van a kívánt („A” vagy „B”) orientációs viszony kialakítására a nikkell és a (0001) zafírhordozó között.

\*MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont – Fémkutatási Osztály

## GROWTH OF NI LAYERS ON SAPPHIRE SUBSTRATE

Zsolt Fogarassy, Gergely Dobrik, Károly L. Varga\*, László Bíró, János Lábár

Sapphire single crystals are commonly used as substrates for thin films grown by sputtering. Their big advantage is their low price. The surface roughness of thin films plays an important role in their application. The production of thin nickel layers characterized by single crystal like quality is important in the preparation of graphene, which is in the focus of many recent research papers. High-quality, single-layer graphene has been produced by CVD method on the top of different materials, including nickel. At high temperature the polycrystalline nickel can dissolve carbon, which is the main reason why high-quality graphene can only grow on the top of a single crystal nickel.

In the present work the growth of Ni single crystal layer produced by sputtering on the (0001) basal plane of Sapphire has been studied, at different temperatures, fluxes and by substrate biases. The resulting layers were investigated by TEM, AFM and sometimes with SEM, too.

In the full studied range an epitaxial growth was observed. As expected, the Ni (111) planes grow parallel with the substrate surface. In all cases twined areas appeared that are called "double-position" in the literature. Surprisingly, two different orientations are also present in addition to twining. Parallel with the sapphire (30-30) planes both the nickel (220) layers ('A' orientation) and (211) layers ("B" orientation) were observed. Changing the values of the flux, the temperature and the bias parameters it is possible to vary the ratio of the two kinds of orientations in the Ni layer, and it is possible to manage that only one kind of orientation is present at the same time. This phenomenon was interpreted as follows.

The nickel growing epitaxially to the sapphire can take two possible orientations, in consequence the fact that in the seed growing period the "A" type orientation is energetically more favorable due to better adhesion than the "B" type orientation. When a higher seed size or sample thickness is reached the "B" type orientation can become more favorable, but due to the strong Ni-Ni bonds recrystallization process can start at low temperature. Controlling the initial stable seed size it is possible to control the relative orientation between the nickel and (0001) sapphire substrate.

\* Wigner Research Centre for Physics of the HAS – Metals Research Department

## KRISZTALLOGRÁFIAILAG ORIENTÁLT GRAFÉN ÉLEK VIZSGÁLATA PÁSZTÁZÓ ALAGÚTMIKROSKÓPPAL

Magda Gábor Zsolt, Nemes – Incze Péter, Biró László Péter

A grafénből kialakított nanoszerkezetek fizikai tulajdonságait erőteljesen befolyásolja ezen nanostruktúrák éleinek az atomi szerkezete. Az élek atomi szerkezete pedig erőteljesen függ az előállítás módszerétől. Ugyanakkor kevés olyan mikroszkópos módszer áll rendelkezésünkre, amely lehetővé teszi grafén minták éleinek atomi felbontású vizsgálatát. Munkám során egy pásztázó alagútmikroszkópra alapozott módszert dolgoztam ki, amelyet sikeresen alkalmaztam grafén minták éleinek atomi felbontású vizsgálatára.

Vizsgálataink során használt grafént a rétegek mechanikai szétválasztásán alapuló módszerrel készítettem, így a minták eredetileg SiO<sub>2</sub> hordozó felületén helyezkedtek el. A munkám során egy olyan mintapreparálási eljárást dolgoztam ki, amely segítségével vezető felületre lehet átvinni grafén mintákat szigetelő SiO<sub>2</sub> felületről. A mintákon ezáltal lehetővé tettem a grafén lemezek és ezek éleinek vizsgálatát pásztázó alagútmikroszkóp (STM) segítségével. Ezek után sikerült atomi felbontásban leképezni a grafén éleit. Megmutattam, hogy a széleken mért STM képeket szimulált STM képekkel összehasonlítva következtetni lehet az adott él atomi szerkezetére. Ezen következtetések alapján valószínűsíthető, hogy a cikk-cakk élek rekonstrukciójával szobahőmérsékleten is ki tud alakulni az úgynevezett zz(57) él, amely abban különbözik a cikk-cakk éltől, hogy öt és hétszögek sorozatából épül fel.

Jelen vizsgálat csak az élek konfigurációját vette figyelembe, de további mérésekkel és STM szimulációkkal a módszer akár az élekhez kapcsolódó kémiai csoportok kimutatására is alkalmas lehet. A módszer bármely olyan él konfigurációjának jellemzésére használható, amelynek egyedi szélállapotai vannak, így hasznos lehet annak megállapítására, hogy mely módszerekkel milyen típusú éleket lehet a grafénban kialakítani, ezáltal lehetővé válik a különböző grafén alapú nanostruktúrák éleinek tervezett kialakítása.

## EXAMINATION OF CRYSTALLOGRAPHICALLY ORIENTED GRAPHENE EDGES WITH SCANNING TUNNELING MICROSCOPY

Gábor Zsolt Magda, Péter Nemes – Incze, László Péter Biró

The physical properties of graphene nanostructures are strongly affected by the atomic configuration of their edges. The atomic structures of these edges are highly dependent on the preparation conditions and procedures. On the other hand very few microscopy methods are available for us to study these graphene edges on the atomic scale, without modifying them. During my work I have developed a scanning tunneling microscopy (STM) based technique, which is capable of mapping the edges of the graphene samples on the atomic scale.

The graphene I used in my experiments was prepared with a method based on the mechanical exfoliation of the graphite layers, so in the first step the graphene flakes were deposited on a SiO<sub>2</sub> surface. We have also developed a sample preparation method to transfer the graphene flakes from the insulating SiO<sub>2</sub> substrate to a conducting gold surface. After the transfer, the STM measurements of the graphene flakes and graphene edges became possible, thus we were able to characterize the edge structure of graphene by STM. The comparison of the measured STM images with the simulated STM images can reveal the true atomic structure of the edge. Our measurements indicate the reconstruction of the zig-zag edges to the so called rec-zag edges at room temperature. The rec-zag edge consists of alternating pentagons and heptagons instead of the hexagons of a perfect (non-reconstructed) zig-zag edge. Here, we only took into consideration the reconstruction of the carbon atoms at the edges, but with further STM measurements and simulations this method could be used for identifying chemical groups attached to the graphene edges. We found that this method can be applied to study the edge configuration of various graphene nanostructures. The long-term aim is to correlate different preparation methods with the resulting edge configurations, which would allow us to design graphene nanostructures with well controlled edge-structures, and therefore electronic properties.

# RÁCSCSATOLT INTERFEROMETRIÁN ALAPULÓ OPTIKAI BIOSZENZOR JELŐLÉSMENTES VIZSGÁLATOKHOZ

Patkó Dániel, Kaspar Cottier\*, Horváth Róbert

A bioszenzorika az utóbbi évtizedekben egyre jelentősebb eredményeket ért el. Mára gyakorlatilag elképzelhetetlen nélkül a pontos és megbízható orvosi diagnosztika, élelmiszer biztonság és mezőgazdasági minőség biztosítás. A fehérjék, sejtek baktériumok közti kémiai és biológiai kölcsönhatásokat vizsgálva betegségeket diagnosztizálhatunk, akár a testi tünetek megjelenése előtt is. Ez a megelőzés szempontjából mérföldkő lehet, hiszen a gyógyítás a kezdeti stádiumban könnyebb. A multi rezisztens kórokozók egyre nagyobb elterjedésével népegészségügyi és állategészségügyi szerepe rendkívül megnő a bioszenzorikának. Napjainkra elengedhetetlen feltétele a méréseknek a gyorsaság, hogy minél kevesebb minta felhasználásával tudjuk következtetéseinket levonni, ezért érdemes olyan módszerek felé fordulnunk melyek ezt lehetővé teszik.

A rács csatolt interferometriában a mérésekhez két rács segítségével csatoljuk a hullámvezetőbe a lézer fényt. Az egyik nyaláb a mérési, a másik a referencia ágat szolgáltatja. Az interferencia, melyet detektálunk, a mérő és referencia nyalábok találkozásával jön létre.

Fejlesztés az utóbbi időben a rendszer stabilitásának és széles körben való használhatóságának tesztelésével és javításával zajlott. Lecsökkentettük a zaj nagyságát, valamint újfajta hullámvezető alkalmazásával jelentősen megnöveltük az érzékenységet.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. P. Kozma, A. Hamori, S. Kurunczi, K. Cottier, R. Horvath APPLIED PHYSICS B: LASER AND OPTICS, 97(1): 5-8 (2009), SENSORS AND ACTUATORS B 446-450 (2011).
2. D. Patko, A. Hamori, K. Cottier, S. Kurunczi, R. Horvath, Label free biosensing using Grating Coupled Interferometry EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL WITH BIOPHYSICS LETTERS 40(1) 230-231 (2011).



# **GRATING COUPLED INTERFEROMETRY BASED OPTICAL BIOSENSOR FOR LABEL-FREE MEASUREMENTS**

Daniel Patko, Kaspar Cottier\*, Robert Horvath

In the last decades the field of biosensorics became increasingly important. Not only the medical diagnostics, food care, and agricultural safety require the precise and reliable measurements of the status and presence of various molecules; but it is also needed for the further advancement of basic biological research. Monitoring chemical and biological interactions between proteins, cells and bacteria one can predict various diseases before the symptoms really appear. This strategy could be an important milestone in the prevention of illnesses, because the treatment in an early state is much easier. Rapid point of care diagnostics is increasingly needed in the human and animal health care due to the spread of multiresistant pathogens. In short, techniques for fast and low cost investigations are needed in diverse areas of science and technology.

Grating coupled interferometry (GCI) employs two surface relief gratings for incoupling the measuring and reference beam into a planar optical waveguide. The incoupled laser beams create an interference signal which is detected using a suitable photodetector. Monitoring characteristic features of the interference signal one can detect refractive index variations above the waveguide. During the last year we increased the stability and sensitivity of the GCI setup by modifying the optical arrangement and employing high quality waveguide chips.

## **REFERENCES**

1. P. Kozma, A. Hamori, S. Kurunczi, K. Cottier, R. Horvath APPLIED PHYSICS B: LASER AND OPTICS, 97(1): 5-8 (2009), SENSORS AND ACTUATORS B 446-450 (2011).
2. D. Patko, A. Hamori, K. Cottier, S. Kurunczi, R. Horvath, Label free biosensing using Grating Coupled Interferometry EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL WITH BIOPHYSICS LETTERS 40(1) 230-231 (2011).

# HORDOZÓS Ni<sub>2</sub>P KATALIZÁTOROK ELŐÁLLÍTÁSA, JELLEMZÉSE ÉS VIZSGÁLATA N-PROPIL-AMIN HIDROKONVERZIÓS REAKCIÓJÁBAN

Badari Andrea Cecília, Lónyi Ferenc, Valyon József

A fosszilis energiaforrások felhasználásával összefüggő gazdasági, politikai, és környezeti gondok miatt egyre nagyobb szükség mutatkozik olyan technológiák kifejlesztésére, amelyekkel a megújuló energiaforrások cseppfolyós vagy gázállapotú energiahordozókká alakíthatók [1-3]. A jelentős mennyiségben rendelkezésre álló biomasszák, különösen a különféle szerves hulladékok és melléktermékek a második generációs bio-üzemanyagok legelőnyösebb megújuló szénforrásai [4-5]. A biomassza átalakítás egyik legkedvezőbb módja a pirolízis, amellyel cseppfolyós termékek, úgynevezett pirolízis olajok, piro-olajok, állíthatók elő. Mivel a keletkező piro-olajok rendszerint poláros, viszkózus, korrozív, a hagyományos szénhidrogén üzemanyagokkal nem elegyíthető folyadékok, csak minőség javítás után lehetnek jhasználható üzemanyagok.

Jelen munka állati eredetű biomasszák, elsősorban hús- és csontliszt pirolízisekor kapott nagy nitrogéntartalmú (8-12 % N) bio-olajok átalakítására alkalmas technológia tudományos megalapozására irányul. Az ilyen bio-olajok katalitikus hidrogénező nitrogénmentesítésével (HDN) ugyanis hasznos főtermékként szénhidrogén üzemanyagot és ammóniát kapunk.

Kísérleti munkánk során egy a bio-olajokra jellemző modellvegyület, n-propil-amin katalitikus HDN-reakcióját vizsgáltuk. A HDN-reakcióhoz oxidhordozós (szilikagél, szilikalit-1, SBA-15) nikkelfoszfid (Ni<sub>2</sub>P) katalizátorokat állítottunk elő. Összefüggéseket tártunk fel a katalizátor előállításakor alkalmazott körülmények, az alkalmazott oxidhordozó sajátosságai és a hordozón kialakult aktív Ni<sub>2</sub>P fázis fizikai-kémiai és katalitikus tulajdonságai között. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a nagy aktivitású Ni<sub>2</sub>P nanoszemcsék kialakulásában elsősorban a katalizátor redukciós hőmérséklete, valamint az oxidhordozó fajlagos felülete és pórusméret eloszlása játszik döntő szerepet.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Balat M, Balat M: Political, economical and environmental impacts of biomass based hydrogen INTERNATIONAL JOURNAL OF HYDROGEN ENERGY, 34: 3589-3603 (2009)
2. Centi G, Lanzafame P, Perathoner S: Catalysis for alternative energy generation: an introduction and general overview, In: Catalysis for alternative energy generation (Guczi L, Erdőhelyi A) SPRINGER SCIENCE + BUSINESS MEDIA; 2012, p. 2-22.
3. Bulushev DA, Ross JRH: Catalysis for conversion of biomass to fuels via pyrolysis and gasification: A review CATALYSIS TODAY171:1-13 (2011)
4. Wu C, Huang Q, Sui M, Yan Y, Wang F: Hydrogen production via catalytic steam reforming of fast pyrolysis bio-oil in a two stage fixed bed reactor system FUEL PROCESS TECHNOLOGY, 89:1306-1316 (2008)
5. Basagiannis AC, Verykios XE: Catalytic steam reforming of acetic acid for hydrogen production INTERNATIONAL JOURNAL OF HYDROGEN ENERGY, 32:3343

## SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND STUDY OF SUPPORTED Ni<sub>2</sub>P CATALYSTS IN THE HIDROCONVERSION OF N-PROPYLAMINE

Due to the enhancing economic, political and environmental concerns about the use of fossil energy sources, there is a growing need for technologies, which are able to convert energy from renewable sources to liquid or gaseous energy carriers [1-3]. A significant amount of available biomass, particularly the various organic wastes and by-products are the most beneficial renewable carbon sources of second-generation bio-fuels [4-5]. A preferable way of biomass conversion is the pyrolysis, which gives a liquid product the so-called pyro-oil. Because the pyro-oil is usually polar, viscous, corrosive, and non-miscible with conventional hydrocarbon fuels they cannot be used as fuel without upgrading.

The goal of the present work is to provide scientific foundation to the technology that is suitable to upgrade the pyro-oil of high nitrogen content (8-12% N), obtained from animal by-products, such as, meat and bone meal. By the catalytic hidrogenitrogenation (HDN) of such pyro-oil hydrocarbon mixture and ammonia are obtained as useful main products.

In our work the catalytic HDN reaction of model compound n-propylamine was examined. We prepared oxide (silicagel, silicalite-1, SBA-15) supported nickel-phosphide ( $\text{Ni}_2\text{P}$ ) catalysts for the HDN reaction. The affects of the preparation conditions were studied on the structure of the oxide support and the active  $\text{Ni}_2\text{P}$  phases. The HDN activity was examined as function of the physical and chemical properties of the catalysts. Our results suggest that the surface area and the pore size distribution of the support, furthermore, the reduction temperature of the catalyst determine the dispersion of  $\text{Ni}_2\text{P}$  phase and, thereby, the HDN activity of the catalyst.

## REFERENCES

1. Balat M, Balat M: Political, economical and environmental impacts of biomass based hydrogen  
INTERNATIONAL JOURNAL OF HYDROGEN ENERGY, 34: 3589-3603 (2009)
2. Centi G, Lanzafame P, Perathoner S: Catalysis for alternative energy generation: an introduction and general overview, In: Catalysis for alternative energy generation (Guczi L, Erdőhelyi A)  
SPRINGER SCIENCE + BUSINESS MEDIA; 2012, p. 2-22.
3. Bulushev DA, Ross JRH: Catalysis for conversion of biomass to fuels via pyrolysis and gasification: A review  
CATALYSIS TODAY171:1-13 (2011)
4. Wu C, Huang Q, Sui M, Yan Y, Wang F: Hydrogen production via catalytic steam reforming of fast pyrolysis bio-oil in a two stage fixed bed reactor system.  
FUEL PROCESS TECHNOLOGY, 89:1306-1316 (2008)
5. Basagiannis AC, Verykios XE: Catalytic steam reforming of acetic acid for hydrogen production  
INTERNATIONAL JOURNAL OF HYDROGEN ENERGY, 32:3343-3355 (2007)

# FÁS- ÉS LÁGYSZÁRÚ BIOMASSZA MINTÁK ÖSSZETÉTELÉNEK ÉS SZERKEZETÉNEK VÁLTOZÁSA GŐZROBBANTÁS HATÁSÁRA

Sebestyén Zoltán, Pekkerné Jakab Emma, May Zoltán, Sipos Bálint\*, Réczey Istvánné\*

A második generációs (lignocellulóz alapú) bioetanol előállítás nyersanyag spektruma igen széles. Alapanyagként felhasználhatjuk a magas cellulóztartalmú mezőgazdasági és faipari melléktermékeket, étkezési célra fel nem használt (non-food) biomassza anyagokat. Az etanol előállítás első lépése minden esetben az előkezelés. A cellulózbontó enzimek számára lehetővé kell tenni, hogy hozzáférjenek a szubsztrátjukhoz, ezért meg kell szüntetni a cellulóz számára a hemicellulóz és a lignin által biztosított védelmet. Napjainkban az egyik leggyakrabban alkalmazott előkezelési módszer a gőzrobbantás.

A nyersanyagot vizes közegben kb. 5 bar nyomás alatt melegítik fel mintegy 200 °C hőmérsékletre. Segédanyagként SO<sub>2</sub>-t, vagy H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-t alkalmaznak. Az előkezelés végén a reaktorban uralkodó nyomást hirtelen légköri értékre csökkentik. A szövetek között felhalmozódott víz ennek hatására gőz formájában „robbanásszerűen” expandál. A kilépő gőznek köszönhetően a szövetek roncsolódnak, a minták fizikai és kémiai összetételében jelentős változások következnek be.

Termoanalitikai módszerekkel (termogravimetria/tömegspektrometria és pirolízis – gázkromatográfia/tömegspektrometria) vizsgáltuk a natív, a gőzrobbantott és a forró vízzel mosott fás- és lágyszárú biomassza minták szerkezetét és a hőbomlásuk mechanizmusát. A natív minták mosására azért volt szükség, mert a vizes közegben végrehajtott gőzrobbantás hatására a minták nátrium- és káliumtartalma lecsökkent. Ezek jelenléte, vagy hiánya a hőbomlás mechanizmusát nagymértékben befolyásolja, így el tudtuk különíteni a gőzrobbantás és az alkáli ionok jelenléte következtében tapasztalt, a termikus degradációban bekövetkezett különbségeket. Induktív csatolású plazma - optikai emissziós spektrometria segítségével meghatároztuk a mosott, a natív és a gőzrobbantott minták hamutartalmának összetételét.

Megállapítottuk, hogy a gőzrobbantott famintákban a cellulóz alacsonyabb hőmérsékleten bomlik, mint a gőzrobbantott lágyszárú növényekben, amit a fáknál alkalmazott erélyesebb gőzrobbantás okozta részleges depolimerizációval és a cellulóz kristályszerkezetének változásával magyaráztunk. Ugyanakkor az alkáli ionok hiányának köszönhetően a meghatározó hőbomlási mechanizmus, a depolimerizáció kissé visszaszorítja a fragmentációval és a faszénképződésével járó termikus degradációt. A nagy mennyiségű adathalmaz feldolgozásához főkomponens analízist alkalmaztunk.

\*BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

## **THE EFFECT OF STEAM EXPLOSION ON THE COMPOSITION AND STRUCTURE OF WOODY AND HERBACEOUS BIOMASS SAMPLES**

Zoltán Sebestén, Emma Jakab, Zoltán May, Bálint Sipos\*, Kati Réczey\*

Agricultural by-products, forest residues, and non-food biomass materials of high cellulose content can be used as raw materials in the second generation bioethanol fermentation (bioethanol from lignocellulosic biomass) process. The first step of the fermentation process is the pretreatment. The cellulose protection provided by hemicellulose and lignin needs to be eliminated in order to reach the substrate by the cellulose degrading enzymes. Nowadays steam explosion is recognized as one of the most common pretreatment process.

During this method biomass is treated with high-pressure (about 5 bar, 200 °C) saturated steam. The pretreatment method can become more effective with addition of sulphuric acid or sulphur dioxide. At the end of the pretreatment, the pressure is suddenly reduced, which makes the materials undergo an explosive decompression. Due to the sudden leaving of the steam, the tissues are destroyed and significant physical and chemical changes take place in the composition of the samples.

The structural changes and thermal degradation mechanisms of native, washed and steam exploded woody and herbaceous samples were measured using thermoanalytical methods: thermogravimetry/mass spectrometry and pyrolysis–gas chromatography/mass spectrometry. During the steam explosion, the alkali ion content of the samples is reduced. The washing of the native samples were necessary to distinguish the effects of the steam explosion from the effects of the removal of a great part of the alkali ion content on the thermal degradation mechanisms. The composition of the ash content of the samples was determined by inductively coupled plasma – optical emission spectrometry.

We established that the thermal degradation temperature of cellulose in the steam exploded woody samples shifted to a lower temperature range than in the steam exploded herbaceous samples. It could be explained by the partial depolymerization and the changed crystal structure of cellulose during the pretreatment. Depolymerization is the preferred thermal decomposition route in the washed and steam exploded samples at the expense of the fragmentation and char formation due to the elimination of the considerable part of the alkali ions. Principal component analysis was used to find correlations between the decomposition data.

\*BUTE Department of Applied Biotechnology and Food Science

## BIOMASSZA EREDETŰ KARBONSÁVAK SZELEKTÍV KATALITIKUS HIDROGÉNEZÉSE ALKOHOLOKKÁ

Harnos Szabolcs, Onyestyák György

A 21. század egyik legfontosabb kihívása, hogy megfelelő alternatívákat találjon kémiai alapanyagok vagy motorhajtóanyagok alternatív forrásból történő előállítására. Biokémiai, termokémiai és katalitikus módszerek, valamint ezek megfelelő kombinációi állnak a rendelkezésünkre, hogy biomasszából kémiai nyersanyagokat vagy éppen üzemanyagokat állíthassunk elő. A fermentációs út kivételével, minden technológiai módszernél nagy mennyiségben képződnek karbonsavak, amelyekből hidrogénezéssel alkoholokat nyerhetünk.

Vizsgálataink során oktánsav és ecetsav modellvegyület alkalmaztunk, így vizsgálni tudtuk mind a hosszú, mind pedig a rövid szénláncú karbonsavak szelektív hidrogénezését. Így a molekulatömegtől és szénlánc hosszúságától függően a termék alkohol lehet zsíralkohol, amely rendkívül fontos nyersanyaga a detergens iparnak, vagy rövid szénláncú alkohol, amely, mint alternatív üzemanyag használható fel. A katalitikus készülék egy nagynyomású átáramlásos, álló ágyas csőreaktor volt, melyben a reakciókat jellemzően 21 bar össznyomáson,  $H_2$  atmoszférában és 240-380 °C hőmérséklet tartományban végeztük.

A kezdetekben zeolit hordozós réz és nikkal katalizátorokon folytak sikeres kísérletek, melyek alapján kimutattuk, hogy az alkalmazott reakciókörülmények között röntgen amorffá váló zeolitok kiindulási szerkezete és az aktivitás és szelektivitás között jelentős összefüggés van. Később áttértünk más típusú, jobban definiálható hordozókra, mint a  $\gamma-Al_2O_3$  vagy a  $SiO_2$ . Ezek a rendszerek jó aktivitást mutattak karbonsavak átalakításában, azonban az alkohol szelektivitásuk kifogásolható volt. A kiindulási, egyfémes rendszereinkhez indium-oxidot adva azonban jelentős változást tapasztaltunk. Az aktivitás és az alkohol szelektivitás számottevő mértékben megnőtt. Röntgen diffrakciós mérésekkel kimutattuk, hogy a redukív aktiválás során a fém indium intermetallikus fázisokat ( $Cu_2In$ ,  $Ni_2In$ ) képzett a hidrogénező fémekkel, amelyek felelőssé tehetők a katalizátorok aktivitásának és szelektivitásának nagymértékű javításában.

Elmondhatjuk, hogy a fém indiummal módosított réz vagy nikkal tartalmú katalizátorok alkalmasak karbonsavak szelektív katalitikus hidrogénezésére magas alkohol szelektivitás mellett.

# SELECTIVE CATALYTIC HYDROCONVERSION OF BIOMASS DERIVED CARBOXYLIC ACIDS TO ALCOHOLS

Szabolcs Harnos, György Onyestyák

The imminent shortage of fossil energy resources forces more extensive utilization of the biomass to produce chemicals and fuels in biochemical, thermochemical and catalytic routes, as well as by combination of these methods. Excepting the sugar route all platforms produce carboxylic acids as intermediates. Regarding the need for transportation fuels and chemicals the reduction of these acids to alcohols seems to be necessary. The aim of this work to convert carboxylic acids to alcohols over supported bimetallic catalysts.

Octanoic acid and acetic acid were used as model reactant therefore we could studied the hydroconversion of the longer and the shorter carbon chain length carboxylic acids. Depending on the molecular mass of the acid, long chain fatty alcohol which is an important raw material of the detergent industry, or short chain alcohol which can be used as transportation fuel were obtained. The catalytic hydrogenation of carboxylic acids was carried out in a high-pressure fixed bed flow-through reactor in hydrogen atmosphere at 21 bar total pressure.

At the initial stage of this work we performed successful measurements over copper and nickel containing zeolites. The structure of zeolites became X-ray amorphous under applied reaction conditions. We demonstrated that the activity and the selectivity are depends on the original zeolite structure. We tried other supports with more definable structure, such as  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> or SiO<sub>2</sub>. All of the applied catalysts showed high activity, however, weak alcohol selectivity in the hydroconversion of carboxylic acids. Adding indium-oxide to the monometallic samples we observed that the activity and the alcohol selectivity increased in high extent. The high-temperature X-ray diffraction measurements proved that during the reductive pretreatment procedure the metallic indium was form intermetallic phases (Cu<sub>2</sub>In or Ni<sub>2</sub>In) with the supported metals with hydrogenation activity. It seems these types of alloys are improving the product distribution and responsible for the enhancement of the alcohol activity.

We demonstrated that the indium modified copper or nickel containing catalysts are suitable catalysts for the hydroconversion of biomass derived carboxylic acids. It seems the new alloy phase is responsible for the better activity and alcohol selectivity.

## **A RÖNTGEN-DIFFRAKCIÓ LEHETSÉGES ALKALMAZÁSAI – A NEM-SZOKVÁNYOS ALKALMAZÁSOK**

Bálint Szabolcs, Grósz Tamás

A röntgendiffrakció napjainkban igen elterjedt, népszerűségét viszonylag egyszerű ugyanakkor eredményes alkalmazásának köszönheti a kvantitatív és kvalitatív analitikai kémia területén. A pordiffrakciós mérés rutinszerűen használt eljárás például a kristályos porok fázisösszetételének, a részecskék méretének meghatározására. A röntgensugaraknak másik széles körben használt alkalmazása az egykristály diffrakció. A módszer kiemelkedő fontosságát annak tulajdoníthatjuk, hogy a szórási kép és a kristály szerkezete között közvetlen kapcsolat van.

Túl ezeken a „standard” alkalmazásokon említést kell tennünk a röntgendiffrakció intézetünkben is hozzáférhető további érdekes alkalmazásairól. A laboratóriumunkban rendelkezésre álló Philips X’Pert MPD diffraktométer nagyfokú optikai variálhatóságának köszönhetően a készülék segítségével az alábbi méréstípusokat tudjuk elvégezni.

Folyadékdiffrakció: A folyadékok röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatának évtizedes hagyományai vannak intézetünkben. Eredményesen tanulmányoztuk a molekuláris folyadékok, oldott szerves sók, vagy összetett fém-tartalmú szerves vegyületek / komplexek szerkezetét. Olyan folyadék minták szórórészecske párjainak szerkezetéről (szórócentrum-párok távolsága és koordinációs számuk) tudunk információt nyerni, melyeknek a szóróképesége viszonylag nagy, valamint a molaránya a többi részecskéhez mérten magas.

Kisszögű röntgenszórás: Nemrégiben intézetünkben egy olyan kisszögű optikai feltétet sikerült kifejleszteni az X’Pert diffraktométerhez, melynek segítségével lehetővé vált, hogy egyidejűleg végezzünk mérést a kis- és nagyszögű szórásstartományokban. A mérési elrendezést sikerrel alkalmaztuk a nanométeres skálájú rendezettség tanulmányozására lipid kettősrétegekben és multilamelláris rendszerekben, vizes fázisban.

Röntgen reflektometria: A súrlószögű röntgendiffrakciós mérési elrendezés eredményesen alkalmazható az elektronsűrűség változásának követésére a minta felületének normálisa irányában. Ez a módszer a laterálisan kiterjedt szilárd vagy folyadék- (felület érdessége, elektronsűrűség eloszlásának változása a tömbi fázishoz képest) valamint folyadék / szilárd hordozós minták (felületi réteg vastagsága, felület érdessége) vizsgálatára alkalmas.



## **POSSIBLE APPLICATION OF X-RAY DIFFRACTION – THE NON-USUAL APPLICATIONS**

Szaboles Bálint, Tamás Grósz

Nowadays, X-ray diffraction is a well-established method thanks to its relatively simple use and effective application in quantitative and qualitative analytical chemistry. Powder diffraction is routinely used to characterize for example phase composition of crystalline powder samples, particle sizes, etc. Another widely used application is the so-called single crystal diffraction yielding direct relationship between the measured diffraction pattern and the structure of the crystals.

Beyond these standard applications further important uses of the X-ray diffraction should be mentioned, mainly those available in our laboratory equipped with a Philips X'Pert multi purpose diffractometer. Due to its high optical variability this conventional powder equipment has further important applications described below.

Liquid diffraction: The investigation of the structure of liquids has a long tradition in our institute. Molecular liquids, simple inorganic salts in solution, and even the complicated metal-containing organic complexes were studied successfully. The structural parameters (distance between the scattering centers and the coordination numbers around them) can be extracted when the particle studied has a relatively large scattering power and high mole fraction in the sample.

Small angle X-ray scattering: Recently, a small-angle extension has been developed in our institute to the X'Pert diffractometer, allowing to use our instrument simultaneously in the small and large angle measurements ranges. This small-angle extension has already been applied to reveal the nanometer scale structural assemblies in lipid bilayers and multilamellar systems in solution.

X-ray reflectometry: Grazing incidence X-ray diffraction is a powerful method that can be used to follow the electron density variations in the direction of the normal of the sample surface. It can be applied to study laterally extended samples, for example liquid and solid samples (surface roughness and electron density distribution compared to the bulk sample), or liquid / solid supported materials (layer thickness, surface roughness).

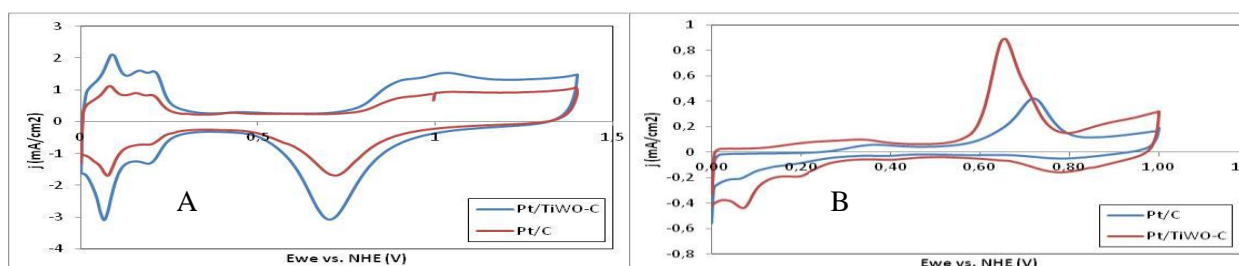
# CO-TOLERÁNS ANÓD ELEKTROKATALIZÁTOR FEJLESZTÉSE POLIMER ELEKTROLIT MEMBRÁN (PEM) TÜZELŐANYAG-CELLÁHOZ

Gubán Dorottya, Borbáth Irina, Tompos András, Pászti Zoltán, Sajó István

A hidrogén üzemű PEM-tüzelőanyag cellák legelterjedtebb katalizátorai platina alapúak. Azonban a hidrogén üzemanyag általában tartalmaz CO szennyeződést, ami katalizátor mérge, mivel erősen kemisorbeálódik a platina felületén. Kutatásaink célja nagy CO-toleranciájú Pt alapú katalizátorok kifejlesztése. Az aktív szén hordozós Pt katalizátort (Pt/C) elektrokatalitikus aktivitásának csökkenése nélkül kívánjuk módosítani. Irodalmi adatok alapján a Pt/Ti<sub>x</sub>W<sub>y</sub>O<sub>2</sub> katalizátorok egyedülálló CO-toleranciát mutatnak [1], emellett stabilak a PEM-cellákban uralkodó savas környezetben is. Előadásomban bemutatott elképzelés szerint olyan új típusú katalizátort fejlesztettünk ki, amelynek előállítása során először aktív szenet és Ti<sub>x</sub>W<sub>y</sub>O<sub>2</sub>-t tartalmazó kompozitot hozunk létre, amelyre aztán Pt viszünk fel.

Bemutatom, hogy a W beépüléséhez a TiO<sub>2</sub>-ba elengedhetetlenül szükséges i) a rutil TiO<sub>2</sub> kristályos fázis előzetes kialakítása az aktív szén jelenlétében, illetve ii) a W(VI) redukciója W(IV) oxidációs állapotba. Az aktív szén – Ti<sub>x</sub>W<sub>y</sub>O<sub>2</sub> kompozitot többlépcsős szől-gél szintézissel állítjuk elő, amit magas hőmérsékleten inert gázban, majd hidrogénben kezelünk. A szintézis körülmények megfelelő hangolásával sikerült maximális rutil/anatáz arányt elérni magas W beépülési szinttel. Az elkészült hordozóra 40 w/w% platínát vittünk fel komplex redukáló ágens (NaBH<sub>4</sub> és etilén-glikol) alkalmazásával [2].

A katalitikus aktivitást CO- és hidrogén-oxidációs reakcióban ciklikus voltammetriával vizsgáltuk. Az 1. ábrán látható, hogy az aktivitás mindkét reakcióban jelentősen növekedett a módosítatlan szénhordozós platina katalizátorhoz képest. Szénmonoxid-oxidációs reakcióban az kiindulási feszültség 100 mV-al csökkent, és a csúcs pozíció is számottevően eltolódott a kisebb túlfeszültségek felé.



1. ábra A módosítatlan és Ti<sub>x</sub>W<sub>y</sub>O<sub>2</sub>-vel módosított Pt/C katalizátorok katalitikus aktivitása hidrogén (A) és CO (B) elektrooxidációjában

## IRODALOMJEGYZÉK

1. D. Wang, C.V. Subban, H. Wang, E. Rus, F.J. DiSalvo, H.D. Abruna: Highly Stable and CO-Tolerant Pt/Ti 0.7W0.3O<sub>2</sub> Electrocatalyst for Proton-Exchange Membrane Fuel Cells  
JOURNAL OF AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 132:10218-10220 (2010)
2. Hwang, J. H. Ji, P. Kim, J. B. Joo: Method for preparing highly dispersed supported platinum catalyst using complex reducing agent  
Szabadalmi szám: US 7,838,458 B2, 2010. November 23.

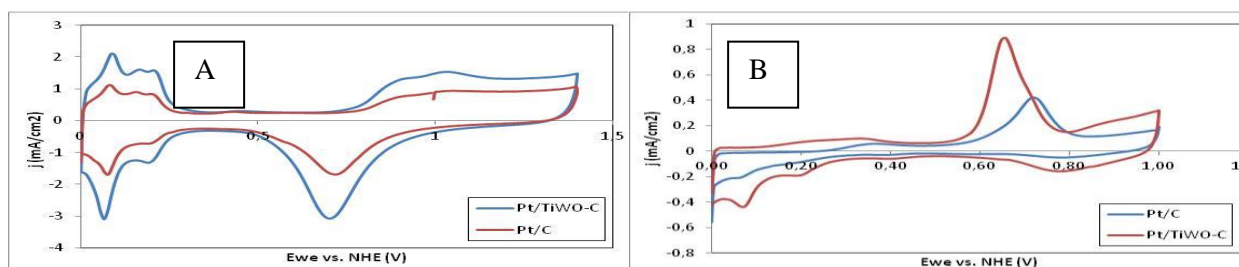
# DESIGN OF CO TOLERANT ANODE ELECTROCATALYSTS FOR HYDROGEN FUELED PEM FUEL CELLS

Dorottya Gubán, Irina Borbáth, András Tompos, Zoltán Pászti, István Sajó

Platinum is the most effective anode catalyst for PEM fuel cells, although hydrogen fuel generally contains some CO impurities that poison platinum. Therefore recent studies focus on improving the CO-tolerance of the catalysts without loss in electrocatalytic activity. Ti-W-based conductive mixed oxides proved to show excellent CO-tolerancy [1] besides their stability in acidic medium, hence they are good candidates for anode materials.

New method was developed for the preparation of  $Ti_xW_yO_2$ -modified carbon support by our research group. Previous experiment showed that in order to form the required structure i) crystalline rutile phase has to be formed in advance and ii) W must be in W(IV) state. Modified multistep sol-gel synthesis was applied for the preparation; the reduction of W was carried out by high temperature reductive treatment in hydrogen. By tuning the reaction conditions, rutile/anatase proportion and tungsten incorporation was maximised respectively. The modified carbon support was loaded with 40w% platinum via using a complex reducing agent consisting of sodium-borohydride and ethylene glycol [2].

Catalytic activity in CO and hydrogen oxidation reaction was examined by cyclic voltammetry. Fig. 1 shows the increasing activity in both reaction in comparison with the unmodified carbon supported platinum. The onset-potential in CO oxidation decreased with 100mV.



**Figure 1** Catalytic activity in hydrogen (A) and CO (B) oxidation of the unmodified and  $Ti_xW_yO_2$  modified Pt/C

## REFERENCES

1. D. Wang, C.V. Subban, H. Wang, E. Rus, F.J. DiSalvo, H.D. Abruna: Highly Stable and CO-Tolerant Pt/Ti 0.7W0.3O<sub>2</sub> Electrocatalyst for Proton-Exchange Membrane Fuel Cells JOURNAL OF AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 10218-10220. 132, 2010
2. Hwang, J. H. Ji, P. Kim, J. B. Joo: Method for preparing highly dispersed supported platinum catalyst using complex reducing agent Patent US 7,838,458 B2, 23<sup>th</sup> November 2010.

## A SZERKEZET ÉS A TULAJDONSÁGOK KÖZÖTTI KAPCSOLAT RESZPONZÍV POLIURETÁN ELASZTOMEREKBE

Molnár Kinga\*, Sütő Péter\*, Fejős Dániel\*, Pukánszky Béla

A termoplasztikus poliuretán elasztomereket biokompatibilitásuk miatt széles körben alkalmazzák az egészségügyben. A poliuretán elasztomerek molekulái egymással nem elegyedő kemény és lágy szegmensekből épülnek fel. A lágy szegmens a polimer diol, míg a kemény szegmens a diizocianát és a lánchosszabbító reakciójából képződik. Az ilyen polimerekben nagyszámú kölcsönhatás alakulhat ki, amit meghatároz a reakció sztöchiometria (NCO/OH arány) és a képződő végcsoportok minősége. A kompetitív kölcsönhatások eredményeképpen a fázisok szeparálódnak és komplex fázisszerkezet alakul ki [1]. A fázisszerkezet, a fázisösszetétel és a szerkezet-tulajdonságok közötti összefüggések ismerete alapvetően fontos egy adott alkalmazási területre megfelelő anyag előállításához. A kutatásunk céljának tűztük ki, hogy olyan poliuretánt állítsunk elő, aminek üvegesedési hőmérséklete ( $T_g$ ) az emberi testhőmérséklet közelében van. Az anyag szerkezete és tulajdonságai, beleértve a hatóanyag leadás sebességét, nagymértékben változnak a  $T_g$  közelében. Az általunk vizsgált poliuretán elasztomereknek számos relaxációs átmenete jelentkezik. Megállapítottuk, hogy a kemény és a lágy fázis átmenete függ az NCO/OH aránytól, ami a fázisszerkezet és –összetétel változásával hozható kapcsolatba [2]. Az alkalmazott polimer diol szerkezete és összetétele is nagymértékben meghatározza a minta termikus jellemzőit. Különböző molekulatömegű poliok felhasználásával széles tartományban változtathatjuk a lágy fázis üvegesedési hőmérsékletét, poliok keverékével sikeresen előállítottuk a kívánt  $T_g$ -vel rendelkező anyagot. Mintáinkat termikus és mechanikai vizsgálatokkal, fényáteresztés mérésével jellemeztük, valamint hatóanyag felvételi és leadási kísérleteket végeztünk.

*A munka szakmai tartalma kapcsolódik a "Minőségorientált, összehangolt oktatási és K+F+I stratégia, valamint működési modell kidolgozása a Műegyetemen" c. projekt szakmai célkitűzéseinek megvalósításához. A projekt megvalósítását az ÚMFT TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 programja támogatja. A szerzők köszönetüket fejezik ki továbbá az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramnak (OTKA K 101124), és a Nemzeti Fejlesztési Ügynökségnek a BIOSPONA (TeT-08-SG-STAR) kétoldali Tét pályázat keretében nyújtott pénzügyi támogatásért.*

\*BME, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Műanyag- és Gumiipari Laboratórium

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Schön, P., Bagdi, K., Molnár, K., Markus, P., Pukánszky, B., Vancso, G.J.  
Quantitative mapping of elastic moduli at the nanoscale in phase separated polyurethanes by AFM  
EUROPEAN POLYMER JOURNAL, 47: 692-698 (2011)
2. Bagdi, K., Molnár, K., Pukánszky B.Jr., Pukánszky, B.  
Thermal analysis of the structure of segmented polyurethane elastomers: relation to mechanical properties  
JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY, 98: 825-832 (2009)

# STRUCTURE-PROPERTIES RELATIONSHIP IN RESPONSIVE POLYURETHANE ELASTOMERS

Kinga Molnár\*, Péter Sütő\*, Dániel Fejős\*, Béla Pukánszky

Thermoplastic polyurethane elastomers are biocompatible materials widely used in medical applications. Polyurethane elastomer molecules consist of hard and soft segments that are not miscible with each other. The soft segment is a polymer diol, while the hard segment is created by the reaction of a diisocyanate and a chain extender. A large number of interactions may form in such materials depending on the stoichiometry of the reaction (NCO/OH ratio) and on the type of the end-groups formed. The competitive interactions result in phase separation and a complex phase structure [1]. The knowledge of phase structure, phase composition and the relationship between structure and properties are essential for the production of materials, which satisfy the requirements of the application area.

The aim of this work was to develop a polyurethane elastomer with a glass transition temperature ( $T_g$ ) close to the temperature of the human body. The structure as well as properties of the material, including the rate of drug release, change drastically around  $T_g$ . The polyurethane elastomers studied have several relaxation transitions, the  $T_g$  of the hard and soft phases depends on the NCO/OH ratio indicating changes in the structure and composition of the phases [2]. It was also found that the structure and composition of the polyol used also affect the thermal properties of the samples. We prepared polyurethanes from polyols having different molecular weights and we achieved large changes in the  $T_g$  of the soft phase. The required glass transition temperature can be achieved by mixing polyether diols in appropriate ratios. The polymers produced were characterized by thermal, mechanical and light scattering measurements, and drug penetration and release were also measured on them.

*The work was supported by the NKTH-A\*STAR Hungarian-Singaporean Bilateral S and T International Cooperation (BIOSPONA) TeT-08-SG-STAR and by the K 101124 OTKA project. This work is connected to the scientific program of the " Development of quality-oriented and harmonized R+D+I strategy and functional model at BME" project. This project is supported by the New Hungary Development Plan (Project ID: TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002).*

\*Laboratory of Plastics and Rubber Technology, Budapest University of Technology and Economics

## REFERENCES

1. Schön, P., Bagdi, K., Molnár, K., Markus, P., Pukánszky, B., Vancso, G.J.  
Quantitative mapping of elastic moduli at the nanoscale in phase separated polyurethanes by AFM  
EUROPEAN POLYMER JOURNAL, 47: 692-698 (2011)
2. Bagdi, K., Molnár, K., Pukánszky B.Jr., Pukánszky, B.  
Thermal analysis of the structure of segmented polyurethane elastomers: relation to mechanical properties  
JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORYMETRY, 98: 825-832 (2009)

## A KÖLCSÖNHATÁSOK SZEREPE TERMOPLASZTIKUS POLIMER/LIGNIN KEVERÉKEK TULAJDONSÁGAINAK MEGHATÁROZÁSÁBAN

Romhányi Vivien\*, Pataki Piroska, Renner Károly, Pukánszky Béla

A lignin nagy mennyiségben található meg a természetben. Sok lignin keletkezik a papír- és a bioetanol iparban, mint melléktermék. Az ilyen módon keletkezett lignin ára alacsony és legnagyobb részét fűtőanyagként használják fel. A társadalom környezettudatosságának növekedése azt eredményezi, hogy minden iparág, beleértve a műanyagipart is, egyre nagyobb mennyiségben használ fel természetes nyersanyagforrásokat. A lignin értéknövelt felhasználása jelentős környezetvédelmi és gazdasági előnyökkel járna. A lignin az előállítási technológiától függően vagy merev térhálós anyag, vagy kis molekulású vegyület. A lignin molekulákon található nagyszámú funkció csoport mindkét esetben erős kölcsönhatások kialakulásához vezet, ami megnehezíti a lignin feldolgozását bármilyen technológiával. Még a papíriparban keletkező lignoszulfonátok, amelyek kis molekulású anyagok, is csak nehézségek árán vagy egyáltalán nem dolgozhatók fel hagyományos hőre lágyuló műanyagfeldolgozási technológiákkal. A lignin összekeverése más polimerekkel egy ésszerű útnak tűnik új anyagok létrehozására, amelyek érdekes tulajdonságokkal és elfogadható feldolgozhatósággal rendelkeznek. Az a tény, hogy a lignin keverékekkel foglalkozó publikációk száma rohamosan nő, jól mutatja az ebben a megközelítésben rejlő lehetőségeket [1-3]. A kölcsönhatások szerepe a polimer/lignin keverékek szerkezetének és tulajdonságainak meghatározásában is nagy. Vizsgálataink célja ennek a szerepnek a meghatározása, illetve a gyakorlati felhasználás lehetőségeinek feltérképezése volt. Ipari lignoszulfonátot homogenizáltunk belső keverőben különböző polimerekkel (PP, PLA, PC, PU, PET). A keverékek szerkezetét és mechanikai jellemzőit préselt lapokon vizsgáltuk. A kölcsönhatásokat több módszerrel is meghatároztuk: oldószerfelvétel, mechanikai tulajdonságok, szemcseméret, oldhatósági és kölcsönhatási paraméterek, molekulamodellizés. A tulajdonságokat összefüggésbe hoztuk a kölcsönhatásokat jellemző paraméterekkel, majd az eredményekből következtetéseket vontunk le a módszer életképességére és a keverékek hasznosíthatóságára vonatkozóan.

\*Műanyag- és Gumiipari Laboratórium, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

### IRODALOMJEGYZÉK

1. P. Alexy, B. Košíková, G. Podstránska: The effect of blending lignin with polyethylene and polypropylene on physical properties  
POLYMER, 41: 4901-4908 (2000)
2. C. Ciobanu, M. Ungureanu, L. Ignat, D. Ungureanu, V.I. Popa: Properties of lignin-polyurethane films prepared by casting method  
INDUSTRIAL CROPS AND PRODUCTS, 20: 231-241 (2004)
3. M. Canetti, F. Bertini: Supermolecular structure and thermal properties of poly(ethylene terephthalate)/lignin composites  
COMPOSITES SCIENCE AND TECHNOLOGY, 67: 3151-3157 (2007)

## **EFFECT OF INTERACTIONS ON THE PROPERTIES OF THERMOPLASTIC POLYMER/LIGNIN BLENDS**

Vivien Romhányi<sup>\*</sup>, Piroska Pataki, Károly Renner, Béla Pukánszky

Lignin is a substance available in nature in abundant quantities. It is produced by the paper and the bioethanol industry in large amounts as waste. Most of the lignin produced in this way is burnt as fuel and its price is very low. Using materials from renewable natural resources is increasingly in the focus of attention in many fields including the plastics industry. Finding value added applications for lignin would result in environmental and economical benefits. However lignin is either a cross-linked very stiff material or a small molecular weight compound, but the large number of functional groups and the very strong interactions among the molecules make its processing with any technology very difficult. Even lignosulfonates produced by the paper industry which are small molecular weight materials are difficult or impossible to process with traditional plastic processing technologies. Blending lignin with other polymers might offer a reasonable way to create new materials with novel properties and acceptable processability. The fact that the number of papers on lignin blends is continuously increasing clearly shows the potentials of this approach [1-3]. However, interactions play an important role in the determination of the structure and properties also in polymer/lignin blends. The goal of our study was to check this role and find ways to prepare blends with good properties. Industrial lignosulfonate was homogenized with various polymers (PP, PLA, PC, PU, PET) in an internal mixer. Structure and mechanical properties (tensile) were determined on compression molded plates. Interactions were determined or estimated in various ways (solvent absorption, mechanical properties, particle size, solubility and interaction parameters, molecular modeling). Properties were correlated with parameters characterizing interactions and conclusions were drawn from the results for the feasibility of blending as an approach of producing useful materials from lignin.

<sup>\*</sup>Laboratory of Plastics and Rubber Technology, Budapest University of Technology and Economics

### **REFERENCES**

1. P. Alexy, B. Košíková, G. Podstránska: The effect of blending lignin with polyethylene and polypropylene on physical properties  
POLYMER, 41: 4901-4908 (2000)
2. C. Ciobanu, M. Ungureanu, L. Ignat, D. Ungureanu, V.I. Popa: Properties of lignin-polyurethane films prepared by casting method  
INDUSTRIAL CROPS AND PRODUCTS, 20: 231-241 (2004)
3. M. Canetti, F. Bertini: Supermolecular structure and thermal properties of poly(ethylene terephthalate)/lignin composites  
COMPOSITES SCIENCE AND TECHNOLOGY, 67: 3151-3157 (2007)

## DNS TRANSZPOZONOKON ALAPULÓ GÉNBEVITELI ELJÁRÁSOK HUMÁN SEJTÉKBEN

Kolacsek Orsolya, Erdei Zsuzsa, Apáti Ágota, Sándor Sára, Sarkadi Balázs, Orbán Tamás

A transzpozonokon alapuló eljárások az eukarióta sejtekbe történő génbevétel egy forradalmian új technológiáját jelentik. Az elterjedt virális alapú technikákkal szemben számos előnnyel bírnak; mint a sokkal kedvezőbb transzgén integrációs profil, valamint a bejuttatott szekvenciák kevésbé limitált mérete. Az emberi sejtekben is működő két leghatékonyabb, és egyben a legelterjedtebb DNS transzpozon alapú rendszereket a *Sleeping Beauty* (SB) és a *piggyBac* (PB) transzpozonok képviselik. Ezek közül a SB génterápiás több szempontból biztonságosabbnak mondható: egyrészt a transzpozon által bejuttatott transzgén beépülési profilja az összes eljárás közül ebben az esetben áll a legközelebb a véletlenszerű integrációhoz, jelentősen csökkentve ezzel az inszerziós mutagenézis valószínűségét. Másrészt mivel egy mesterségesen előállított mobilis genetikai elemről van szó, a létrehozott transzgenikus sejtek genetikai szempontból stabilak, hiszen a humán genomban nincs olyan DNS transzpozon elem, amely a beépített szekvenciát később tovább tudná mozgatni. Jelenleg azonban a transzpozon alapú rendszerek működése nincs még kellő részletességgel jellemezve.

Korábbi munkáink során kidolgoztunk egy transzgéntől független SB kópiaszám meghatározási módszert, valamint igazoltuk, hogy az SB rendszer jól alkalmazható akár humán embrionális őssejtekben (hESC) is. Nem volt ismert azonban, hogy különböző sejttypusokban milyen hatékonysággal működnek az egyes DNS transzpozonok, különös tekintettel a "túltermeléses gátlás" jelenségére. Munkánk során a transzpozíció első ("excíziós") fázisának a hatékonysága, illetve a transzgenikus ráta alapján igazoltuk, hogy bár a legtöbb sejtvonalon a SB hatékonyabb rendszer, mint a PB, hESC-ben az általában alacsonyabb transzpozíciós aktivitás ellenére a két rendszer hatékonysága összemérhető egymással. Bizonyítottuk, hogy a "túltermeléses gátlás" az excízió szintjén gyakran nem mutatható ki, míg a mi kísérleteink során a jelenség a SB rendszerre általában sokkal kevésbé volt jellemző. A részletes analízisek ismeretében elmondhatjuk, hogy a SB transzpozonos rendszer inkább a biztonságos génbevételre és génterápiás alkalmazásokra, míg a PB a hagyományos "forward genetic screen"-ek során alkalmazott mutagenézisre alkalmasabb.



## IRODALOMJEGYZÉK

1. Ivics, Z., Hackett, P. B., Plasterk, R. H., & Izsvak, Z.: Molecular reconstruction of Sleeping Beauty, a Tc1-like transposon from fish, and its transposition in human cells  
CELL, 91:501-510 (1997)
2. Ding, S., Wu, X., Li, G., Han, M., Zhuang, Y., & Xu, T.: Efficient transposition of the piggyBac (PB) transposon in mammalian cells and mice  
CELL, 122:473-483 (2005)
3. Mates, L., Chuah, M. K., Belay, E., Jerchow, B., Manoj, N., Acosta-Sanchez, A., Grzela, D. P., Schmitt, A., Becker, K., Matrai, J., Ma, L., Samara-Kuko, E., Gysemans, C., Pryputniewicz, D., Miskey, C., Fletcher, B., Vandendriessche, T., Ivics, Z., & Izsvak, Z.: Molecular evolution of a novel hyperactive Sleeping Beauty transposase enables robust stable gene transfer in vertebrates  
NATURE GENETICS, 41:753-761 (2009)
4. Orban, T. I., Apati, A., Nemeth, A., Varga, N., Krizsik, V., Schamberger, A., Szabenyi, K., Erdei, Z., Varady, G., Karaszi, E., Homolya, L., Nemet, K., Gocza, E., Miskey, C., Mates, L., Ivics, Z., Izsvak, Z., & Sarkadi, B.: Applying a "double-feature" promoter to identify cardiomyocytes differentiated from human embryonic stem cells following transposon-based gene delivery  
STEM CELLS, 27:1077-1087 (2009)
5. Kolacsek, O., Krizsik, V., Schamberger, A., Erdei, Z., Apáti, A., Várady, G., Mátés, L., Izsvák, Z., Ivics, Z., Sarkadi, B., & Orbán, T. I.: Reliable transgene-independent method for determining Sleeping Beauty transposon copy numbers  
MOBILE DNA, 2:5 (2011)
6. Kolacsek, O., Erdei, Z., Apáti, Á., Sándor, S., Izsvák, Z., Ivics, Z., Sarkadi, B. and Orbán, T.I.: Excision efficiency versus transgenic rate: cell type dependent transposition efficiency of Sleeping Beauty and piggyBac DNA transposons (ézirat készülőben)

## DNA TRANSPOSON-BASED GENE DELIVERY METHODS IN HUMAN CELLS

Orsolya Kolacsek, Zsuzsa Erdei, Ágota Apáti, Sára Sándor, Balázs Sarkadi, Tamás I. Orbán

Transposon-based methods represent a revolutionary new technology for gene delivery into eukaryotic cells. They offer several advantages as compared to viral-based techniques, including more favorable transgene integration profile (as an advantage in gene therapy), or the less limited cargo capacity than viral packaging cells. Concerning human cells, the two most efficient and therefore widely used systems are the *Sleeping Beauty* (SB) and the *piggyBac* (PB) transposon systems. For gene therapy purposes, SB seems to be safer for several reasons: the transgene integration profile is the closest to random among all other gene delivery techniques, significantly lowering the risk of insertional mutagenesis. Moreover, since SB is an artificial mobile genetic element, the established transgenic cells are genetically more stable since no DNA transposons are present in the human genome that could remobilize the integrated sequence. However, various aspects of the transposon-based systems are not fully characterized yet.

We have previously developed a transgene-independent method for determining SB transposon copy number, and we could show that the SB system can be applied efficiently even in human embryonic stem cells (hESCs). However, cell type specificity of the different transposons was not fully elucidated, especially concerning the “overproduction inhibition” phenomenon. In our work, we examined the efficiency of the first (“excision”) phase of transposition, as well as the transgenic rates, and we provided evidence that even though SB is generally more efficient than PB in various cell lines, in spite of the generally lower transposition rate seen in hESCs, the PB seems to work just as efficiently as the SB. We could also prove that “overproduction inhibition” is often undetectable at the level of excision, and SB is often less prone to this inhibition in our experimental setups. Based on the results of detailed analyses, we can say that the SB system is more favorable in safe gene delivery and gene therapy applications, whereas PB is more suitable for mutagenesis applied in traditional “forward genetic screens.”

## REFERENCES

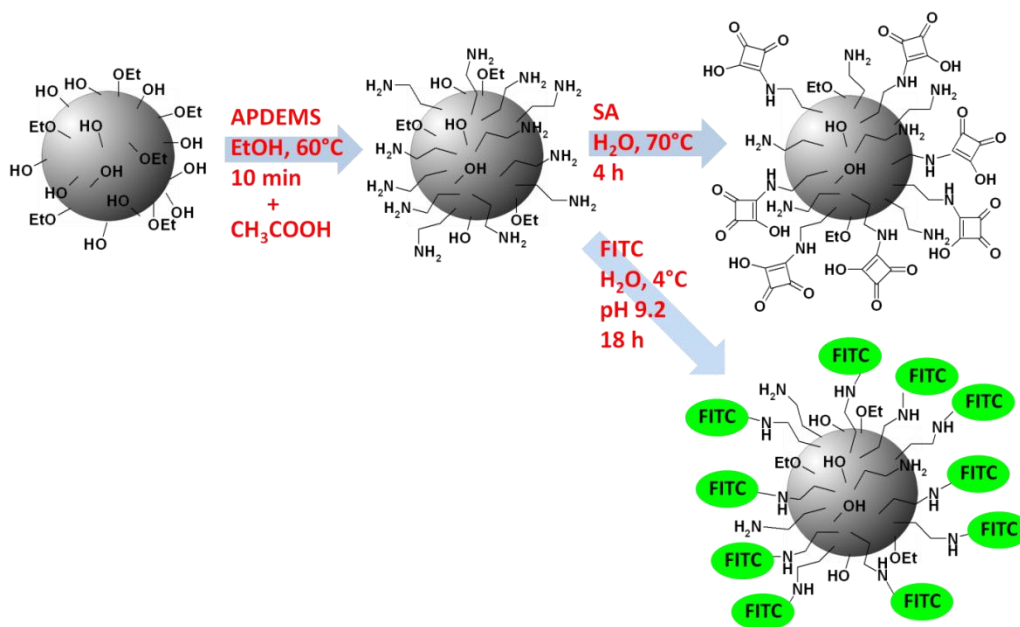
1. Ivics, Z., Hackett, P. B., Plasterk, R. H., & Izsvak, Z.: Molecular reconstruction of Sleeping Beauty, a Tc1-like transposon from fish, and its transposition in human cells  
*CELL*, 91:501-510 (1997)
2. Ding, S., Wu, X., Li, G., Han, M., Zhuang, Y., & Xu, T.: Efficient transposition of the piggyBac (PB) transposon in mammalian cells and mice  
*CELL*, 122:473-483 (2005)
3. Mates, L., Chuah, M. K., Belay, E., Jerchow, B., Manoj, N., Acosta-Sanchez, A., Grzela, D. P., Schmitt, A., Becker, K., Matrai, J., Ma, L., Samara-Kuko, E., Gysemans, C., Pryputniewicz, D., Miskey, C., Fletcher, B., Vandendriessche, T., Ivics, Z., & Izsvak, Z.: Molecular evolution of a novel hyperactive Sleeping Beauty transposase enables robust stable gene transfer in vertebrates  
*NATURE GENETICS*, 41:753-761 (2009)
4. Orban, T. I., Apati, A., Nemeth, A., Varga, N., Krizsik, V., Schamberger, A., Szebenyei, K., Erdei, Z., Varady, G., Karaszi, E., Homolya, L., Nemet, K., Gocza, E., Miskey, C., Mates, L., Ivics, Z.; Izsvak, Z., & Sarkadi, B.: Applying a "double-feature" promoter to identify cardiomyocytes differentiated from human embryonic stem cells following transposon-based gene delivery  
*STEM CELLS*, 27:1077-1087 (2009)
5. Kolacsek, O., Krizsik, V., Schamberger, A., Erdei, Z., Apáti, A., Várady, G., Mátés, L., Izsvák, Z., Ivics, Z., Sarkadi, B., & Orbán, T. I.: Reliable transgene-independent method for determining Sleeping Beauty transposon copy numbers  
*MOBILE DNA*, 2:5 (211)
6. Kolacsek, O., Erdei, Z., Apáti, Á., Sándor, S., Izsvák, Z., Ivics, Z., Sarkadi, B. and Orbán, T.I.: Excision efficiency versus transgenic rate: cell type dependent transposition efficiency of Sleeping Beauty and piggyBac DNA transposons, (manuscript in preparation)

## BIFUNKCIÓS SZILIKA NANORÉSZECSKÉK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE

Pálmai Marcell, Nagyné Naszályi Livia, Mihály Judith, Varga Zoltán, Tárkányi Gábor,  
Lőrincz András, Szigyártó Imola Csilla, Kiss Teréz, Kremmer Tibor, Bóta Attila

Egy új, egyszerű és környezetbarát módszert dolgoztunk ki 20 és 50 nm átmérőjű Stöber szilika nanorészecskék felületmódosítására. Első lépésben, 3-aminopropil(dietoxi) metilszilánnal (APDEMS) módosítottuk a felületet, majd az aminopropil csoportok egy részét négyszögsavval, négyszögsav-dietilészterrel és fluorescein-izotiocianáttal reagáltattuk. A reakció-körülmények megfelelő megválasztásával megakadályoztuk a felületmódosítószer polikondenzációját és megőriztük a szol stabilitását. A kapott bifunkciós szilika monodiszperz és stabilis legalább 2 hónapig. A részecskék *in vitro* citotoxicitását Cell Titer Glo luminescens módszerrel vizsgáltuk. Az eredmények nem mutatnak jelentős toxicitást a fiziológiailag releváns koncentráció tartományban. A részecskék minőségi jellemzését transzmissziós elektronmikroszkópiával (TEM), dinamikus fényszórás (DLS) és zetapotenciál méréssel, Fourier-transzformációs infravörös (FTIR), ultraibolya-látható (UV-Vis),  $^{13}\text{C}$  és  $^{29}\text{Si}$  mágneses magrezonancia spektroszkópiával és kisszögű röntgenszórással (SAXS) végeztük.

Az előállított bifunkciós szilika nanorészecskék alkalmasak két különböző vegyület megkötésére, így felhasználhatók hatóanyagok célzására vagy nyomon követésére.



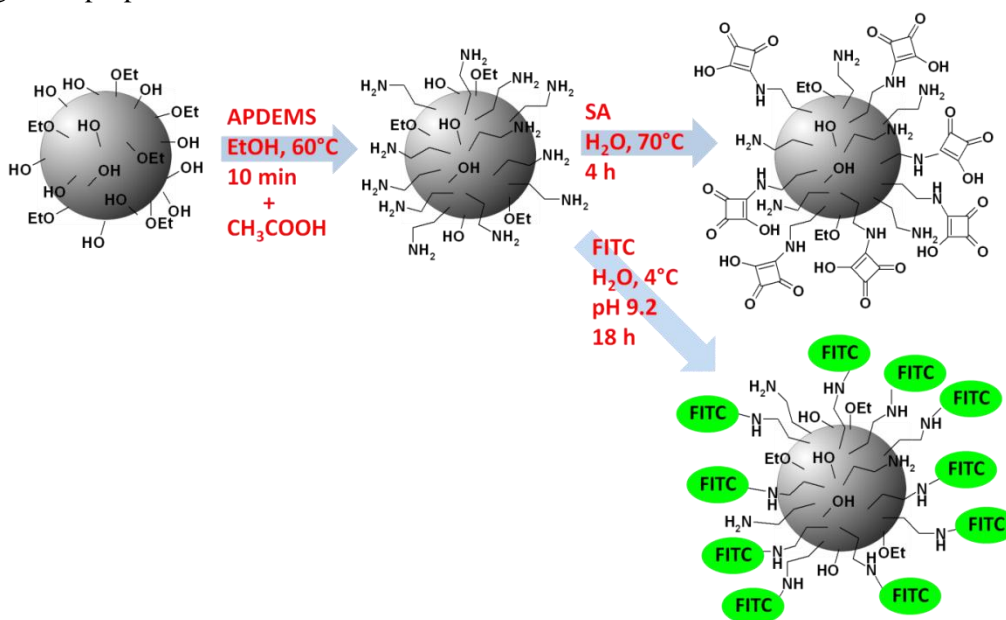
1. ábra Aminopropil és bifunkciós szilika nanorészecskék szintézise

## PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF BIFUNCTIONAL SILICA NANOPARTICLES

Marcell Pálmai, Lívia Naszályi Nagy, Judith Mihály, Zoltán Varga, Gábor Tárkányi,  
András Lőrincz, Imola Csilla Szigyártó, Teréz Kiss, Tibor Kremmer, Attila Bóta

A new, simple and “green” method was developed for the surface modification of 20 and 50 nm diameters Stöber silica particles in two steps. First, 3-aminopropyl(diethoxy)methylsilane (APDEMS) was linked to the particle surface in ethanol, then one part of the aminopropyl groups were reacted with squaric acid (SA) in water or with diethyl squarate (DES) in 50% aqueous ethanol (Scheme 1). Squaric acid and its derivatives are commonly used for the preparation of glycoconjugates and suitable for linking molecules having amino groups. This reaction takes place in aqueous media under gentle conditions. The bulk polycondensation of the silylating agent was inhibited and the stability of the sol was preserved by adding a small amount of glacial acetic acid after appropriate reaction time. The bifunctional silica is monodisperse and stable over 2 months at least. In vitro cytotoxicity of silica nanoparticles were examined with Cell Titer Glo luminescent assay. The results showed no significant toxicity in the physiologically relevant concentrations. Qualitative analysis of the obtained bifunctional silica was carried out using transmission electron microscopy (TEM), dynamic light scattering (DLS) and zeta potential measurement, Fourier-transform infrared (FTIR), ultraviolet (UV-Vis),  $^{13}\text{C}$  and  $^{29}\text{Si}$  MAS nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopies and small angle X-ray scattering (SAXS). The resulted bifunctional nanoparticles are suitable for binding two different compounds such as targeting protein or fluorescent dye and an active agent.

In this way, the presented nanoparticles can be used as a versatile drug delivery system for therapeutic and diagnostic purposes.



*Figure 1* Synthesis of aminopropyl and bifunctional silica nanoparticles

## **FLUORESZCENS ARANY KLASZTEREK ÉS FEHÉRJÉK KÖLCSÖNHATÁSAI**

Söptei Balázs, Baranyai Péter, Bóta Attila

A szubnanométeres mérettartományba tartozó arany klaszterek olyan új anyagi rendszerek, melyek fluoreszcens tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezek a részecskék különleges viselkedésük miatt a tudományos érdeklődés középpontjában vannak, emellett alkalmazási területeik is folyamatosan bővülnek.

Arany klasztereket alapvetően nanorészecskékből kiindulva lehet előállítani, azonban más módszerek is léteznek. Az utóbbi években több fehérjéről is leírták, hogy képesek vizes közegben hidrogén-tetrakloroaurátból 25-atomos klasztereket létrehozni, melyek vörös fényt emittálnak. Az így létrehozott, fehérjével borított klaszterek az élő sejtek számára nem toxikusak, ez lehetővé teszi biológiai alkalmazhatóságukat.

Munkánk során különböző fehérjékkel (marhaszérum albumin, tripszin) fluoreszcens arany klasztereket állítottunk elő és vizsgáltuk azok tulajdonságait a szintézis paramétereinek függvényében. Ezenkívül összehasonlítottuk a klaszterképzésre alkalmas fehérjéket, valamint modellkísérleteket végeztünk azért, hogy a klaszterek közvetlen kémiai környezetét minimalizálni lehessen.

## **INTERACTIONS BETWEEN FLUORESCENT GOLD CLUSTERS AND PROTEINS**

Balázs Söptej, Péter Baranyai, Attila Bóta

Gold clusters of sub-nanometer size are a novel type of material systems that have fluorescent properties. Due to their unique behavior, these particles are in the focus of scientific interest, and the fields of their application are growing.

A common way to prepare gold clusters is the controlled etching of gold nanoparticles, but alternative techniques also exist. Recently, several proteins have been reported to produce red-emitting 25-atom clusters when reacted with chloroauric acid in aqueous phase. Protein-protected clusters do not show significant toxicity in vitro, which allows their application in biological systems.

We applied proteins (bovine serum albumin, trypsin) to synthesize fluorescent gold clusters. We studied the effect of synthesis parameters on the properties of the products. Moreover, we compared the properties of efficient clustering proteins, and carried out model experiments to minimize the direct chemical environment of the clusters.

# A H ATOM ÉS O<sub>2</sub> REAKCIÓJÁNAK KINETIKÁJA ÉS DINAMIKÁJA AZ ALAPÁLLAPOTÚ ÉS ELEKTRON GERJESZTETT POTENCIÁLFELÜLETEN

Szabó Péter\*, Lendvay György

Az égéskémia egyik legfontosabb elemi lépés a  $H + O_2 \rightarrow OH + O$  reakció. E reakcióról számos kísérleti és elméleti munka látott napvilágot. Azonban a kísérleti vizsgálatok csak az alapállapotú oxigén ( $O_2(^3\Sigma_g^-)$ ) és hidrogén ( $H(^2S)$ ) reakciójára szorítkoztak. Fontos lenne tudni, hogyan reagál a gerjesztett elektronállapotú  $O_2(^1\Delta_g)$  molekula, ugyanis magas hőmérsékletű lángokban előfordul ilyen állapotú oxigén molekula is.

Kváziklasszikus trajektória módszerrel vizsgáltuk a  $O_2 + H \rightarrow O + OH$  rendszert. A számításokban Guo és munkatársai által fejlesztett potenciálfelületeket használtuk. Az alap és gerjesztett állapot reaktivitása között drasztikus különbségek mutatkoznak. Szobahőmérsékleten az elektron gerjesztett  $O_2$  reakciójára vonatkozó sebességi együttható  $10^{-16} \text{ cm}^3 \text{ molecule}^{-1} \text{ s}^{-1}$  míg 1500 K-en  $10^{-12} \text{ cm}^3 \text{ molecule}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Az utóbbi két nagyságrenddel nagyobb, mint a megfelelő alapállapotú sebességi együttható értéke. Kis ütközési energiákon a reakció mindkét potenciálfelületen statisztikus viselkedést mutat, ekkor a reakció kizárólag komplex képződésen keresztül játszódik le. Nagyobb ütközési energiáknál az eredményeim a reakció nem statisztikus voltát mutatják mindkét potenciálfelület esetében: a  $HO_2$  komplexek élettartam lecsökken és emellett a termékek energia eloszlása is erős dinamikai effektusra utal.

\*Pannon Egyetem

## KINETICS AND DYNAMICS OF THE REACTION OF H ATOM WITH OXYGEN MOLECULE ON GROUND-STATE AND ELECTRONICALLY EXCITED POTENTIAL ENERGY SURFACE

Péter Szabó\*, György Lendvay

The  $H + O_2 \rightarrow OH + O$  is one of the most important reaction in combustion. The reaction was examined in many experimental and theoretical studies, all of which concern the reaction of  $O_2$  in its ground electronic state. Recently the possibility of presence of electronically excited  $O_2$  in flames has been proposed, so it would be important to know its reactivity towards H atoms.

We have performed quasiclassical trajectory calculations on the  $O_2 + H \rightarrow O + OH$  reaction using the PESs correlating with  $O_2(^3\Sigma_g^-)$  as well as with  $O_2(^1\Delta_g)$ , both developed by Guo and coworkers. On the electronically excited PES the reaction is found to be more reactive than in the ground state. For the reaction of excited  $O_2$  the thermal rate coefficient is about  $10^{-16} \text{ cm}^3 \text{ molecule}^{-1} \text{ s}^{-1}$  at room temperature and about  $10^{-12} \text{ cm}^3 \text{ molecule}^{-1} \text{ s}^{-1}$  at 1500 K, the latter is two orders of magnitude larger than the respective ground-state rate value. The reaction shows statistical behavior on both PESs at low collision energies, indicating that the reaction involves the formation of relatively long-lived complex ( $HO_2$ ). At high energies dynamical effect are more significant, the lifetime of the complex is reduced, and the product energy distributions also show mark of dynamical effect.

## SZTEREOSZELEKTÍV ENZIMKATALIZÁLT REAKCIÓK FOLYTONOS, ÁTFOLYÁSOS RENDSZEREKBE

Boros Zoltán\*, Falus Péter\*, Weiser Diána\*, Oláh Márk\*,  
Abaháziová Emese\*, Márkus Mária\*, Poppe László\*

A XXI. században a szerves kémia egyik legnagyobb kihívása a biológiailag aktív vegyületek gazdaságos szintézise. A gyógyszeripar mellett a műanyag-, kozmetikai- és élelmiszeriparban is rendkívül fontos az enantiomerek nagytisztaságú előállítás, hiszen a felesleges enantiomer jelenléte akár jelentős problémákat okozhat.

Az optikailag aktív aminok és alkoholok, melyek gyógyszerhatóanyagok fontos építőkövei lehetnek, egyik korszerű és környezetbarát előállítási lehetősége a folyamatos reaktorban történő enzimkatalizált kinetikus rezolválás. A biokatalízis jelentőségére utal az enzimek ipari léptékben történő felhasználása, például a BASF az Egyesült Államokban 2500 tonna/év kapacitású üzemében lipázok felhasználásával gyárt folyamatos üzemben királis aminokat.

Munkám során elsősorban a rögzítési mód hatását tanulmányoztuk lipázok biokatalitikus tulajdonságaira. Folytonos, átfolyásos bioreaktorokban racém aminok és alkoholok enzimkatalizált sztereoselektív acilezését (kinetikus rezolválását) vizsgáltuk *Candida antarctica* B lipázzal és egyéb, *Pseudomonas* és *Candida* törzsekből származó lipázokkal. Az enzimek adszorpcióval történő rögzítéséhez felületmódosított szilikagél alapú, főként nagyipari használatra alkalmas, olcsó hordozókat fejlesztettünk. Ehhez különböző tulajdonságú szilikagélek felületét számos organoszilánnal módosítottuk és vizsgáltuk enzimadszorpciós tulajdonságukat.

Végül az elkészített biokatalizátorokat (összehasonlítva a saját készítésű enzimkészítményeket a kereskedelmi forgalomban kaphatókkal) folytonos üzemi, átfolyásos üzemmódban végzett kinetikus rezolválásokban hasonlítottuk össze 0-70°C között. Az enantiomerszelektivitás a vizsgált hőmérséklet-tartományban a várt monoton csökkenés helyett több esetben maximumot adott.

\*BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék



## STEREOSELECTIVE ENZYME-CATALYZED REACTIONS IN CONTINUOUS-FLOW SYSTEMS

Zoltán Boros\*, Péter Falus\*, Diána Weiser\*, Márk Oláh\*,  
Emese Abaháziová\*, Mária Márkus\*, László Poppe\*

Economical synthesis of biologically active compounds is one of the major challenges of organic chemistry in the 21<sup>th</sup> century. High enantiomeric excess in production is remarkably important not only in pharmaceutical industry but in plastic, cosmetic and food industry as the presence of the undesired enantiomer could result in considerable problems.

Optically active amines and alcohols, which can serve as building blocks in drug synthesis, can be prepared by enzyme-catalyzed kinetic resolution. This process can be performed in continuous-flow reactors which is a modern and eco-friendly mode of operation. Using enzymes on industrial scale shows the importance of biocatalysts, as the 2500 ton/year plant using lipases for continuous-flow kinetic resolutions for chiral amine established by BASF in USA exemplifies.

In our study, the effects of the immobilization method of lipases were investigated. Temperature tolerance of the immobilized enzymes and the temperature effect on the enzyme-catalyzed acylation with *Candida antarctica* lipase B and other lipases from *Pseudomonas* and *Candida* species of various racemic amines and secondary alcohols were investigated in continuous-flow bioreactors. For immobilization enzymes with adsorption cost effective surface modified silica gel supports were developed primarily for industrial applications. In this context surface modifications on different silica gel supports with various different organosilanes were carried out.

Next, lipase-catalyzed (with the in-house made lipases immobilized to our silica-based supports compared to commercially available ones) kinetic resolutions in continuous-flow reactors were studied in between 0-70°C. Instead of the expected monotonous decrease of the enantiomer selectivity with increasing temperature, in several cases it was found that the enantiomeric excess had a maximum in the investigated range of temperature.

\*BUTE Department of Organic Chemistry and Technology

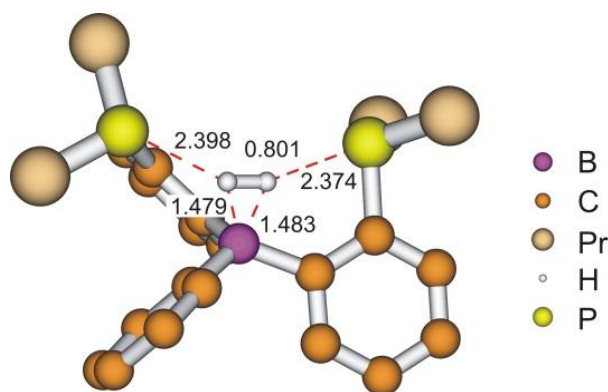
## EGY ÉRDEKES $\eta^2$ -H<sub>2</sub> DIFOSZFINOBORÁN KOMPLEX<sup>1</sup>

Könczöl László\*, Makkos Eszter\*, Didier Bourissou\*\*, Szieberth Dénes\*

Átmenetifémekkel történő hidrogénaktiválás két különböző reakcióúton is lejátszódhat, de mindkét úton az első lépés egy  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> komplex (vagy  $\sigma$ -komplex) keletkezése [2]. Ezt a komplexet két fontosabb kölcsönhatás stabilizálja: a hidrogén molekula  $\sigma$ -kötése elektront donál a fém üres d-pályájára, valamint a fém az egyik nemkötő pályájáról visszadonál a hidrogén  $\sigma^*$ -pályájára.

A frusztrált Lewis-párok (FLP) történő hidrogénaktiválás mechanizmusa különbözik az átmeneti fémekétől, mert ezekben az esetekben egy lépéses reakció történik. Habár elméleti kémiai számítások kimutatták, hogy néhány esetben az  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> borán komplexek létezhetnek [3, 4], Lewis-bázisok jelenlétében az ilyen komplexek minden esetben eltűnnek a potenciális energia hiperfelületről.

Az előadás során egy olyan elméleti számításokkal igazolt, FLP katalizált hidrogén aktiválást ismertetek, ahol a többlépcsős reakció során kialakul az  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> borán komplex. Ezen komplex prekuzora két Lewis-bázist tartalmaz [5], amik képesek elektront donálni a  $\sigma^*$  H-H pályára, hasonlóan mint a visszadonálás az átmeneti fémek esetén.



\* BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

\*\* Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée du CNRS, Toulouse, France

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Könczöl L., Makkos E., Bourissou D., Szieberth D.: Computational Evidence for a New Type of  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> Complex: When Main-Group Elements Act in Concert To Emulate Transition Metals  
ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, early view: DOI: 10.1002/anie.201204794
2. Kubas G. J.: Fundamentals of H<sub>2</sub> Binding and Reactivity on Transition Metals Underlying Hydrogenase Function and H<sub>2</sub> Production and Storage  
CHEMICAL REVIEWS, 107: 4152-4025 (2007)
3. Fan C., Mercier L. G., Piers W. E., Tuononen H. M., Parvez M.: Dihydrogen Activation by Antiaromatic Pentaarylboroles  
JOURNAL OF AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 132: 9604-9606 (2010)
4. Lu Z., Cheng Z., Chen Z., Weng L., Li Z. H., Wang H.: Heterolytic Cleavage of Dihydrogen by “Frustrated Lewis Pairs” Comprising Bis(2,4,6-tris(trifluoromethyl)phenyl)borane and Amines: Stepwise versus Concerted Mechanism  
ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, 50: 12227-12231 (2011)
5. Bontemps S., Bouhadir G., Dyer P. W., Miqueu K., Bourissou D.: Quasi-Thermoneutral P → B Interactions within Di- and Tri-Phosphine Boranes  
INORGANIC CHEMISTRY, 46: 5149-5151 (2007)

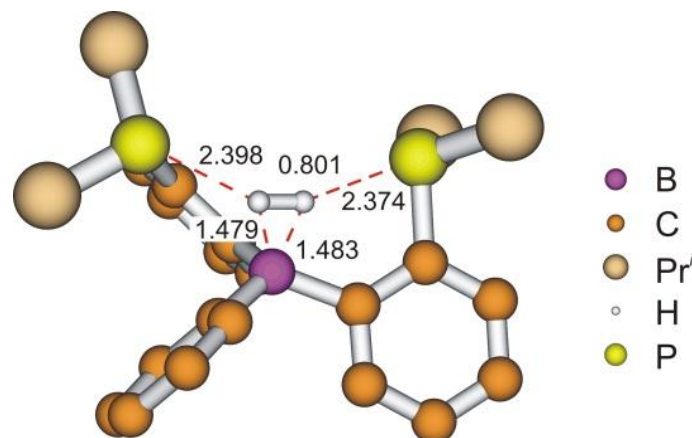
## AN INTERESTING $\eta^2$ – H<sub>2</sub> DIPHOSPHINEBORANE COMPLEX<sup>1</sup>

László Könczöl\*, Eszter Makkos\*, Didier Bourissou\*\*, Dénes Szieberth\*

Hydrogen activation by transition metals can take place using two different types of mechanisms, in both cases the first step is assumed to be the formation of the  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> complex (or also known as  $\sigma$  complex) [2]. Two types of interactions are involved in the formation of this  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> complex: the donation of the  $\sigma$ -bond of the dihydrogen to one of the empty d-orbitals of the metal, and backdonation of one of the d-type lone pairs of the metal to the  $\sigma^*$ -bond of the dihydrogen.

In case of hydrogen activation with FLPs the mechanism differs significantly from the transition metal catalysis. Although in a few cases computational studies indicated the existence of  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> complexes of boranes [3, 4], in the presence of a Lewis base these complexes disappear from the potential surface.

In this presentation a theoretical study of the first example for FLP catalyzed hydrogen activation reaction will be shown, which involves the formation of a  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> complex. The precursor of this complex [5] contains two Lewis base functional groups, which donate electron quasi-symmetrically to the  $\sigma^*$  H–H bond similarly to the backdonation present in transition metal  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> complexes.



\* BUTE Department of Inorganic and Analytical Chemistry

\*\* Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée du CNRS, Toulouse, France

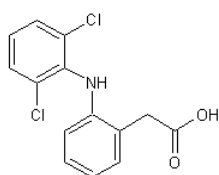
### REFERENCES

1. Könczöl L., Makkos E., Bourissou D., Szieberth D.: Computational Evidence for a New Type of  $\eta^2$ -H<sub>2</sub> Complex: When Main-Group Elements Act in Concert To Emulate Transition Metals  
ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, early view: DOI: 10.1002/anie.201204794
2. Kubas G. J.: Fundamentals of H<sub>2</sub> Binding and Reactivity on Transition Metals Underlying Hydrogenase Function and H<sub>2</sub> Production and Storage  
CHEMICAL REVIEWS, 107: 4152-4025 (2007)
3. Fan C., Mercier L. G., Piers W. E., Tuononen H. M., Parvez M.: Dihydrogen Activation by Antiaromatic Pentaarylboroles  
JOURNAL OF AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 132: 9604-9606 (2010)
4. Lu Z., Cheng Z., Chen Z., Weng L., Li Z. H., Wang H.: Heterolytic Cleavage of Dihydrogen by “Frustrated Lewis Pairs” Comprising Bis(2,4,6-tris(trifluoromethyl)phenyl)borane and Amines: Stepwise versus Concerted Mechanism  
ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, 50: 12227-12231 (2011)
5. Bontemps S., Bouhadir G., Dyer P. W., Miqueu K., Bourissou D.: Quasi-Thermoneutral P → B Interactions within Di- and Tri-PhosphineBoranes  
INORGANIC CHEMISTRY, 46: 5149-5151 (2007)

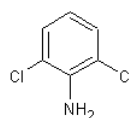
# KLÓRTARTALTAMÚ SZERVES VEGYÜLETEK SUGÁRZÁSOS LEBONTÁSA SZENNYVÍZBEN

Homlok Renáta\*, Takács Erzsébet\*, Wojnárovits László\*

Új gyógyszermolekulák tervezésénél a gyártóknak figyelembe kell venni azt, hogy azoknak ne legyen a környezetre gyakorolt toxicitása. Sok esetben azonban a gyógyszermolekulák bomlástermékei lehetnek mérgezőek a növény és állatvilágra. Erre jó példa a diklofenac (DCF), egy nem szteroid típusú gyulladáscsökkentő szer. A DCF ökotoxicitása viszonylag alacsony, de más gyógyszerekkel a vízben kombinálódva, a toxikus hatás jelentős mértékben növekszik. Lebomlás során az egyik melléktermék a 2,6-diklóranilin (DCA), amely már sokkal mérgezőbb, mint a DCF. E két vegyület nagyenergiájú sugárzással történő lebomlását tanulmányoztuk.



Diklofenák



2,6-Diklóranilin

Gamma- és impulzusradiolízis kísérleteket végeztünk. A bomlását UV-VIS spektrofotométerrel követtük, elválasztásukhoz LC/MS-t azonosításukhoz pedig diódasoros és MS-MS detektort használtunk. A méréseket elvégeztük különböző körülmények között eltérő dózissal, különböző adalékanyagok hozzáadásával is. Az oldatokon végeztünk még kémiai oxigén igény, összes szerves széntartalom meghatározást, és néztük a toxicitás értékeket is.

A  $\bullet\text{OH}$  gyök több helyen is megtámadhatja a DCF molekula két gyűrűjét [1], ez a reakció indítja el a bomlást. A hidroxilált termékek hozama oxigén jelenlétében növekszik, peroxi köztitermékek keletkeznek, majd gyűrűfelnylás és mineralizáció játszódik le. DCA esetén a  $\bullet\text{OH}$  gyök reakció együtt jár a klór leválással [2].

\*Magyar Tudományos Akadémia, Energiatudományi Kutatóközpont, Izotópkutató Intézet, Sugárkémiai Laboratórium

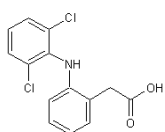
## IRODALOMJEGYZÉK

1. Homlok R., Takács E., Wojnárovits L., Elimination of diclofenac from wastewater using irradiation technology CHEMOSPHERE 85(4): 603-608 (2011)
2. Homlok R., Takács E., Wojnárovits, L., Ionizing radiation induced reactions of 2,6-dichloroaniline in dilute aqueous solution RADIATION PHYSICS AND CHEMISTRY 81(9): 1499-1502 (2012)

# RADIOLYTIC DEGRADATION OF CHLORINATED ORGANIC COMPOUNDS IN WASTEWATER

Renáta Homlok\*, Erzsébet Takács\*, László Wojnárovits\*

The pharmaceutical companies in designing new molecules take into account the environmental toxicity; from the different variants they try to choose the less toxic one. However, metabolites, degradation products may also be toxic for the fauna and flora. For instance, diclofenac (DCF), a non steroid type anti inflammatory drug, is a moderately toxic compound. During its degradation 2,6-dichloroaniline (DCA) forms which is much more toxic than the initial molecule. We study the radiation induced degradation of DCF and DCA with the purpose of elimination of these compounds from water.



Diclofenac



2,6-Dichloroaniline

The intermediates are studied using pulse radiolysis, while the degradation is followed by UV-VIS spectroscopy, separation by HPLC and products identification by diode array and MS-MS detection. The effect of dose, irradiation atmosphere, and additives are investigated. The chemical oxygen demand, the total organic carbon content and the toxicity of the solutions are also studied.

The OH radicals at both molecules add to the ring and this reaction initiates the degradation [1]. In the case of DCF hydroxylated molecules, DCA, and quinone type compounds form. In the presence of oxygen there is an increase in the hydroxylated product formation, the ring opening and mineralization is suggested to proceed through peroxy intermediates. In the case of DCA the hydroxy radical reaction is accompanied by chlorine atom elimination [2].

\*Institute of Isotopes, Centre for Energy Research, Hungarian Academy of Sciences, Radiation Chemistry Laboratory

## REFERENCES

1. Homlok R., Takács E., Wojnárovits L., Elimination of diclofenac from wastewater using irradiation technology  
CHEMOSPHERE 85(4): 603-608 (2011)
2. Homlok R., Takács E., Wojnárovits, L., Ionizing radiation induced reactions of 2,6-dichloroaniline in dilute aqueous solution  
RADIATION PHYSICS AND CHEMISTRY 81(9): 1499-1502 (2012)

# NAGY TÉRKITÖLTÉSŰ CSOPORTOK KATALITIKUS HATÁSA

## A SUZUKI-REAKCIÓBAN

Szilvási Tibor\*, Veszprémi Tamás\*

Évszázados kémiai megfigyelés, hogy a nagy térkitöltésű csoportok csökkentik a kémiai reaktivitást, egyszerűen szterikus okok miatt. Az irodalomban azonban néhány ennek az elvnek ellentmondó kísérleti eredmény is ismert. Csoportunk ezeket a meglepő eredményeket próbálja értelmezni és ezek alapján módosítani a nagy térkitöltésű csoportok elméletét [1, 2]. Pár évvel ezelőtt figyelték meg, hogy bizonyos nagy térkitöltésű csoportok alkalmazása jelentősen felgyorsíthatja a Suzuki-reakciót. A kérdéses csoportok elméleti kémiai vizsgálata kimutatta, hogy ezek kétféleképpen is képesek katalizálni a reakciót. Először a nagy térkitöltésű csoportok taszítják, a védőcsoportot a kiindulási komplexben ezzel elősegítik annak eltávolítását és az aktív vegyület kialakulását. Másodsor, a sebességmeghatározó lépésben kedvező nemkötő kölcsönhatások lépnek fel, amelyek tovább csökkentik az aktiválási gátat. Ez arra utal, hogy megfelelően megtervezett nagy térkitöltésű csoportok segítségével szinte bármely kémiai reakció felgyorsítható. Az eredményeink egyszerűen összefoglalhatók egy enzimmagányzóval analóg modellel amely megmagyarázza a nagy térkitöltésű csoportok speciális viselkedését.

\*BME, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Organ MG, Calimsiz S, Sayah M, Hoi KH, Lough AJ: Pd-PEPPSI-IPent: An active, sterically demanding cross-coupling catalyst and its application in the synthesis of tetra-ortho-substituted biaryls  
ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, 48: 2383-2387 (2009)
2. Dible BR, Cowley RE, Holland PL: Remote Substitution on N-Heterocyclic Carbenes heightens the catalytic reactivity of their palladium complexes  
ORGANOMETALLICS, 30: 5123–5132 (2011)

**INTERNAL CATALYTIC EFFECT OF BULKY NHC LIGANDS  
IN SUZUKI-MIYAURA CROSS-COUPPLING REACTION**

Tibor Szilvási\*, Tamás Veszprémi\*

It is general chemical wisdom that bulky substituents prevent or reduce chemical reactivity because of their steric hindrance. However, there are some surprising experimental results in the literature which suggest that the effect of bulky substituents is more complex than it has been previously thought. Our research group focus on these peculiar experimental results and tries to understand them modifying the picture of bulky groups. It has been recently reported [1, 2] that Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction can be significantly sped up applying certain extremely bulky substituents. The analysis of the bulky NHC groups is pointed out that bulky groups can accelerate the reaction by two different ways. First, the bulkiness of the NHC groups can cause steric pressure in the precursor Pd complex which triggers the reaction toward the active Pd(0) compound. Second, favorable intramolecular  $\pi$ - $\pi$  and C-H/ $\pi$  interactions between the aryl-chlorine and the bulky groups can further decrease the activation barrier which can explain previous experimental results. We point out that, according to these results, substituents can be designed for almost every chemical reaction which may act as internal catalysts, accelerating the reactions. We also provide a simple enzyme-like model for internal catalysis which may help to design or recognize steric acceleration.

\* Inorganic and Analytical Chemistry Department, BUTE

**REFERENCES**

1. Organ MG, Calimsiz S, Sayah M, Hoi KH, Lough AJ: Pd-PEPPSI-IPent: An active, sterically demanding cross-coupling catalyst and its application in the synthesis of tetra-ortho-substituted biaryls  
ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, 48: 2383-2387 (2009)
2. Dible BR, Cowley RE, Holland PL: Remote Substitution on N-Heterocyclic Carbenes heightens the catalytic reactivity of their palladium complexes  
ORGANOMETALLICS, 30: 5123–5132 (2011)

## AKKULTURÁCIÓ ÉS VERSENGÉS – EGY ELŐVIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Büki Noémi, Fülöp Márta

Az előadás egy kvalitatív interjúkon alapuló elővizsgálat eredményeit szeretné bemutatni, mely egy folyamatban lévő PhD kutatás alapjául szolgál. Ez utóbbi fő célja a migráncsoportokhoz kapcsolódó konstruktív és destruktív versengési [1] folyamatok és az akkulturáció egyes mutatói közti kapcsolat és számos migrációs és társas/demográfiai tényező ezekben játszott szerepének vizsgálata, Magyarországon és Portugáliában élő brazilok között. Kifejezetten a témával foglalkozó kutatás nem született még, ám a különböző kultúrákból származó eredmények arra utalnak, hogy az akkulturáció és a versengés komplex kapcsolatban lehet egymással, és számos migrációs és társas tényező játszhat szerepet e kapcsolat alakulásában [2,3].

Az elmúlt évtizedben számos EU-beli országban indult el társadalomtudományi érdeklődés a brazil bevándorlók kapcsolatban [4], akik a 6. legnagyobb EU-n kívüli migráns csoportot alkotják az Unióban [5]. Az eddigi kutatások azonban főként Nyugat-Európára szorítkoztak [2-4]. Így a jövőben a magyarországi a kutatás eredményei új oldalát fedhetik fel a Braziliából Európa felé áramló migrációnak, mindemellett a brazil kultúra versengést és akkulturációt is érintő sajátosságai [6, 7] is újszerűvé teszik a fő kérdésfeltevéseket.

Az alapul szolgáló elővizsgálatot az akkulturáció és a versengés, valamint olyan tényezők mint a szolidaritás, bizalom és az irigység kapcsolatának feltárására kidolgozott interjú kipróbálása, nyelvi és módszertani tökéletesítése vezérelte. Emellett úgy gondoltuk az elővizsgálat arra is rámutathat, milyen irányában lehet érdemes bővíteni vagy átalakítani a kutatás tervezett vonalát. A módszer tesztelése 10 résztvevővel történt, több EU-s és EU-n kívüli országból, portugál nyelven, online interjú formájában (a Skype szoftverrel). Így lehetőség nyílt arra, hogy különböző befogadó kontextusban élő bevándorlók készítsünk interjút, illetve hogy módszertani szempontból értékelhessük az online interjúzás lehetőségeit, ami egyre elterjedtebb az adatgyűjtésben [8].

Az elővizsgálat tapasztalatai arra utalnak, hogy a kidolgozott módszer alkalmas lesz nagyobb mintán is a kérdéskör vizsgálatára, illetve, hogy az online módszerek akár ki is tágíthatják a kutatás lehetőségeit mind a befogadó országot, mind a vizsgált bevándorló csoportot illetően.



## IRODALOMJEGYZÉK

1. Fülöp, M.: Paradigmaváltás a versengéskutatásban  
PSZICHOLÓGIA, 28(2): 113-140 (2008)
2. Padilla, B.: Brazilian Migration to Portugal: Social Networks and Ethnic Solidarity  
Meeting of the Latin American Studies Association. San Juan, Puerto Rico (2006)
3. McGrath, B.: Social capital in community, family, and work lives of Brazilian migrant parents in Ireland  
COMMUNITY, WORK & FAMILY, 13(2): 147-165 (2010)
4. IOM: Assessment of Brazilian Migration Patterns and Assisted Voluntary Return Programme from selected  
European Member States to Brazil. Brussels: International Organization for Migration (2008)
5. Bijl, R.; Verweij, A.: Measuring and monitoring immigrant integration in Europe. The Hague: Netherlands  
Institute for Social Research (2012)
6. Becker, D.: The Brazilian Immigrant Experience. A Study on the Evolution of a Brazilian Community in  
Somerville and the Greater Boston Area, Final report, Urban Borderlands, Tufts University (2006)
7. Margolis, M. L.: Little Brazil: An Ethnography of Brazilian Immigrants in New York City. Princeton: Princeton  
University Press (1994)
8. Bertrand, C., & Bourdeau, L.: Research Interviews by Skype: A New Data Collection Method.  
In: Proceedings of the 9th European Conference on Research Methodology for Business and Management  
Studies, Madrid: IE Business School, 2010, pp 70-79.

## ACCULTURATION AND COMPETITION – A PILOT STUDY

Noémi Búki, Márta Fülöp

The present pilot study is based on qualitative interviews with the aim of establishing the basis of an ongoing PhD research. The main purpose of the entire research is to explore the relationship between acculturation and constructive and destructive competitive processes [1] related to the immigrants' social groups, among Brazilians living in Hungary and Portugal. Beyond this, a further goal is to reveal the importance of various migration-specific and socio-demographic factors in connection with this relationship. Research on this topic has been absent so far, however the results from different cultures suggest that acculturation and competition (especially within the immigrant group) might be related in a complex and interactive way, and a number of migration-specific and socio-demographic indicators can contribute to this relationship [2,3].

Constituting the sixth largest non-EU migrant group in the EU [4], the scientific interest towards Brazilian immigrants increased in several EU countries over the past decade [5]. However, the studies up to the present are mostly from Western European countries [2, 3, 5]. Thus the future Hungarian research might reveal new features of the migration flows from Brazil to Europe. Nevertheless, the Brazilian cultural characteristics in connection with acculturation and competition [6, 7] increase the novelty of the main assumptions of the entire research.

The current pilot study aims to test a semi-structured qualitative interview from a linguistic and methodological aspect. The measure was developed to explore the relationship between acculturation and competition, and the importance of factors like solidarity, trust and envy in connection with this. In addition, we thought that the pilot study also might indicate new directions for expanding or modifying the research trajectory. The method was tested among 10 participants, from several EU and non-EU countries, using Portuguese language and on-line interviews (using the Skype software). Thus there was opportunity to collect data from various migration contexts and to evaluate the potentials of online interviewing, a prevailing method in current research in social sciences and economics [8].

The results of the pilot study indicate that the interview is appropriate for further investigation in a larger sample, and that the application of online methods has a potential to extend the overall focus of the research to other migration contexts or immigrant groups.

## REFERENCES

1. Fülöp, M.: Paradigmaváltás a versengéskutatásban  
PSZICHOLÓGIA, 28(2): 113-140 (2008)
2. Padilla, B.: Brazilian Migration to Portugal: Social Networks and Ethnic Solidarity  
Meeting of the Latin American Studies Association. San Juan, Puerto Rico (2006)
3. McGrath, B.: Social capital in community, family, and work lives of Brazilian migrant parents in Ireland.  
COMMUNITY, WORK & FAMILY, 13(2): 147-165 (2010)
4. Bijl, R.; Verweij, A.: Measuring and monitoring immigrant integration in Europe. The Hague: Netherlands  
Institute for Social Research (2012)
5. IOM: Assessment of Brazilian Migration Patterns and Assisted Voluntary Return Programme from selected  
European Member States to Brazil. Brussels: International Organization for Migration (2008)
6. Becker, D.: The Brazilian Immigrant Experience. A Study on the Evolution of a Brazilian Community in  
Somerville and the Greater Boston Area, Final report, Urban Borderlands, Tufts University, (2006)
7. Margolis, M. L.: Little Brazil: An Ethnography of Brazilian Immigrants in New York City. Princeton: Princeton  
University Press, (1994)
8. Bertrand, C., & Bourdeau, L. Research Interviews by Skype: A New Data Collection Method  
In: Proceedings of the 9th European Conference on Research Methodology for Business and Management  
Studies, Madrid: IE Business School, 2010, pp 70-79.

## PATHOLÓGIÁS ÉS FIZIOLÓGIÁS HÁLÓZATOK KAPCSOLATAINAK VIZSGÁLATA KORTIKÁLIS KIVÁLTOTT VÁLASZ ELEMZÉSEL

Tóth Emília, Entz László, Corey J. Keller\*\*, Stephan Bickel\*\*,  
Erőss Loránd\*, Ulbert István, Ashesh D. Mehta\*\*

Az emberi agy funkcionális és patológiás területeinek feltérképezése alapvető fontosságú az epilepszia és a tumor sebészetben. Különböző nem-invazív módszerek állnak rendelkezésünkre az elsőrendű funkciókkal bíró területek megkülönböztetésére, mint az fMRI vagy a PET, de az úgynevezett 'gold standard', amihez mindegyiket hasonlítják, az a közvetlen agykérgi, magas frekvenciás kortikális elektromos ingerlés, vagyis az elektromos stimulációs térképezés (electrical stimulation mapping-ESM). Ezt az epilepsziás betegek agykérgének felszínére helyezett elektródákon keresztül valósítják meg. Ezek az elektródákon keresztül lehetőség adódik lassú frekvenciás ingerlésre is, amely által kiváltott válaszokat felhasználva a funkcionális hálózatok térképezésének új módszerét vizsgálhatjuk.

A vizsgálatba 19 epilepszia sebészetre jelölt beteg adatait vettük bele, akiknél a kortiko-kortikális válaszokat (cortico-cortical evoked potentials, CCEP) szisztematikus bipoláris ingerléssel (A:10 mA, F:0,5 Hz, PW:0,2 ms) váltottuk ki, minden szomszédos elektródapáron. A szignifikáns kiváltott válaszok az ingerlő és elvezető elektródák alatti területek közötti funkcionális kapcsolat jele. Az elektródákat a CT és MRI felvételek összevetése után lokalizáltuk, majd Brodmann területek és iktális tevékenységük szerint csoportosítottuk, és a köztük lévő szignifikáns kiváltott válaszok számát vizsgáltuk.

Az összes beteg adatainak összevetése alapján a nem-iktális Brodmann területek egymás közötti kimenő kapcsolatainak száma szignifikánsan nagyobbak tűnik, mint az iktális területeké. Az iktális területekről nem-iktális területek felé irányuló kapcsolatok száma szignifikánsan kevesebb, mint a nem-iktálisok között, de több, mint a nem-iktális területről az iktális területre irányuló kapcsolatok száma. A Brodmann területek ki-, és bejövő kapcsolatainak arányaiból meghatározható lehet tehát a terület patológiás érintettsége.

Az eredményeink alapján elmondható, hogy az egyszeres pulzus ingerlés alkalmas lehet a funkcionális és patológiás kapcsolatok/hálózatok feltérképezésére.

\* Országos Idegtudományi Intézet, Budapest

\*\* North Shore-LIJ Health System, Comprehensive Epilepsy Center, New Hyde Park, NY, USA

## IRODALOMJEGYZÉK

1. R. Matsumoto, D.R. Nair, E. LaPresto, I. Najm, W. Bingaman, H. Shibasaki, and H.O. Lüders: Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study  
*BRAIN*, 127 (10) 2316-2330 (2004)
2. L. Schuh and I. Drury: Intraoperative Electrocorticography and Direct Cortical Electrical Stimulation  
*SEMINARS IN ANESTHESIA* 16: 46-55 (1996)
3. M.J. Hamberger: Cortical language mapping in epilepsy: a critical review  
*NEUROPSYCHOL REVIEW*, 17(4): 477-489 (2007)
4. I. Ulbert, E. Halgren, G. Heit, and G. Karmos: Multiple microelectrode-recording system for human intracortical applications  
*JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS* 106 (1): 69-79 (2001)
5. D. Kovalev, J. Spreer, J. Honegger, J. Zentner, A. Schulze-Bonhage, and H.J. Huppertz: Rapid and fully automated visualization of subdural electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy patients  
*AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY*, 26(5): 1078-1083 (2005)
6. C.J. Keller, S. Bickel, L. Entz, I. Ulbert, M.P. Milham, C. Kelly, A.D. Mehta: Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain, Proceedings of the National Academy of Sciences, Jun 2011
7. M. Kinoshita, A. Ikeda, R. Matsumoto, T. Begum, K. Usui, J. Yamamoto, M. Matsushashi, M. Takayama, N. Mikuni, J. Takahashi, S. Miyamoto, and H. Shibasaki: Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes  
*EPILEPSIA*, 45(7): 787-791 (2004)
8. A. Valentín, G. Alarcón, M. Honavar, J.J. García Seoane, R.P. Selway, C.E. Polkey, and C.D. Binnie: Single pulse electrical stimulation for identification of structural abnormalities and prediction of seizure outcome after epilepsy surgery: a prospective study  
*THE LANCET NEUROLOGY*, 4(11): 718-726 (2005)

**ANALYSIS OF PATHOLOGICAL AND FIZIOLOGICAL NETWORK CONNECTIONS  
WITH CORTICO-CORTICAL EVOKED POTENTIALS**

Tóth Emília, Entz László, Corey J. Keller\*\*, Stephan Bickel\*\*,

Erőss Loránd\*, Ulbert István, Ashesh D. Mehta\*\*

Mapping of functional areas in the human brain is crucial in epilepsy and tumor surgery. There are several non-invasive methods to identify eloquent cortices, such as functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) or Positron Emission Tomography (PET), but the gold standard is direct high frequency cortical electrical stimulation (electrical stimulation mapping- ESM). In this study we used single pulse electrical stimulation evoked late responses to map language and motor networks and to better understand the electrophysiological mechanisms of the cortico-cortical evoked potentials.

19 epilepsy surgical candidate patients were implanted with intracranial subdural grid, strip where CCEP mapping was performed using single-pulse stimulation. The systematic bipolar stimulation of each pair of adjacent electrodes was administered with single pulses of electrical current (3 mA-15 mA, 0.5 Hz, 0.2-ms pulse width, 20-25 trials per electrode pair). A significant evoked response indicates the relationship between the electrodes which were stimulated and which showed the significant response. To co-register the electrodes to anatomical structures, we used sophisticated imaging techniques, developed by our co-operational research team. We used intraoperative pictures and a postoperative CT scan to localize the electrodes in the skull) and we developed a semi – automated co-localizing each electrode to the underlying Brodman area of the brain.

It seems, that the pathological Brodmann areas have significantly lower in and out connections than the non pathological. The results suggest that single pulse electrical stimulation evoked potentials may reveal connections of functional areas and functional networks of the human brain. Other studies also report that direct cortical stimulation has a suppressive effect on fast cortical activity and epileptic spikes, or can help to clarify the size of the area to be removed.

We conclude that single pulse electrical stimulation is a promising technique in delineating eloquent cortex and might be a useful tool to identify pathological networks.

\* Országos Idegtudományi Intézet, Budapest

\*\* North Shore-LIJ Health System, Comprehensive Epilepsy Center, New Hyde Park, NY, USA

## REFERENCES

1. R. Matsumoto, D.R. Nair, E. LaPresto, I. Najm, W. Bingaman, H. Shibasaki, and H.O. Lüders: Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study  
*BRAIN*, 127 (10) 2316-2330 (2004)
2. L. Schuh and I. Drury: Intraoperative Electrocorticography and Direct Cortical Electrical Stimulation  
*SEMINARS IN ANESTHESIA* 16: 46-55 (1996)
4. M.J. Hamberger: Cortical language mapping in epilepsy: a critical review  
*NEUROPSYCHOL REVIEW*, 17(4): 477-489 (2007)
4. I. Ulbert, E. Halgren, G. Heit, and G. Karmos: Multiple microelectrode-recording system for human intracortical applications  
*JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS* 106 (1): 69-79 (2001)
5. D. Kovalev, J. Spreer, J. Honegger, J. Zentner, A. Schulze-Bonhage, and H.J. Huppertz: Rapid and fully automated visualization of subdural electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy patients  
*AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY*, 26(5): 1078-1083 (2005)
6. C.J. Keller, S. Bickel, L. Entz, I. Ulbert, M.P. Milham, C. Kelly, A.D. Mehta: Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain, Proceedings of the National Academy of Sciences, Jun 2011
7. M. Kinoshita, A. Ikeda, R. Matsumoto, T. Begum, K. Usui, J. Yamamoto, M. Matsushashi, M. Takayama, N. Mikuni, J. Takahashi, S. Miyamoto, and H. Shibasaki: Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes  
*EPILEPSIA*, 45(7): 787-791 (2004)
8. A. Valentín, G. Alarcón, M. Honavar, J.J. García Seoane, R.P. Selway, C.E. Polkey, and C.D. Binnie: Single pulse electrical stimulation for identification of structural abnormalities and prediction of seizure outcome after epilepsy surgery: a prospective study  
*THE LANCET NEUROLOGY*, 4(11): 718-726 (2005)

## A SZABÁLYOS ÉS SZABÁLYTALAN HANGSÚLY MINTÁZAT SZEREPE A KORAI NYELVI FELDOLGOZÁS SORÁN

Garami Linda, Ragó Anett, Honbolygó Ferenc, Csépe Valéria

A csecsemők nyelvvelsajátítása során az egyik legfontosabb feladat a szavak szegmentálása a kevésbé tagolt beszédfolyamból. A prozódianak, a szó szintű hangsúlymintázatnak vezető szerepe van a szegmentálás folyamatában már egészen korai életkortól kezdve azzal együtt, hogy az eltérő akusztikus jellemzőket használó kötött, illetve nem-kötött hangsúlyozású nyelveknél eltérő stratégiák alakulnak ki. A szakirodalomban nem egyértelmű a hangsúlymintázat feldolgozásának kezdeti időpontja, egyes kutatások szerint már az első félévben kialakul a hangsúly mintázatának reprezentációja, más eredmények szerint ez 10 hónapos korra tehető.

Kutatásunkban a kötött hangsúlyú magyar nyelvben vizsgáltuk a hangsúly feldolgozásának korai folyamatait. Elektrofiziológiai (passzív kakukk-tojás paradigma, eseményhez kötött agyi potenciálok (EKP) mérése, 33 csecsemő, 400 inger, deviáns:  $p=25\%$ ) és viselkedéses vizsgálatot (go/no-go fejfördítés preferencia paradigma, 20 inger, célinger:  $p=50\%$ ) végzetünk ugyanazzal az ingeranyaggal: két szótagú álszó szabályos és szabálytalan hangsúly mintázattal (hangsúly az első illetve a második szótagon). Két életkori csoportot vizsgáltunk (6 és 10 hónaposak) két feltétel során, melyek a szabályos hangsúlyozású álszó pozíciójában tértek el egymástól (deviáns/standard; célinger/nem).

Eredményeink azt mutatták, hogy az eseményhez kötött agyi potenciálok eltértek a két korcsoport között: a 10 hónaposak egy késői eltérési választ mutattak a hangsúlysértésre, míg a 6 hónaposak csupán az ingerek közötti akusztikai eltéréseket detektálták. Ugyanakkor mindkét csoport eltérő EKP-okat mutatott a felnőttekhez képest, akiknél dupla Eltérési Negativitás komponens volt elvezethető a szabálytalan hangsúlymintázatra.

A kontroll viselkedéses vizsgálatok előzetes eredményei alapján a 10 hónaposak jobbak a szabálytalan hangsúlymintázat, mint célinger detektálásában, amely alátámasztja korábbi következtésünket, miszerint a csecsemők csak az első életév második felétől kezdik kialakítani a hangsúlyra vonatkozó kezdeti reprezentációjukat.

A 6 hónaposakkal szemben 10 hónaposak már feltehetően érzékenyek az anyanyelv hangsúlymintázatára, melyet a beszéd szavakra történő szegmentálásban is aktívan felhasználnak.



## **THE ROLE OF REGULAR AND IRREGULAR STRESS INFORMATION NEARLY SPEECH PROSESSING**

Linda Garami, Anett Ragó, Ferenc Honbolygó, Valéria Csépe

The main challenge for learners during language acquisition is segmentation of the fluent speech into meaningful elements. From early ages prosody, stress pattern on word level has a prominent contribution to segmentation however different language environment can cause different strategies that learners would apply. There is a debate in the literature regarding the onset and the form of the stress representation from early months. The experimental results are confusing, mainly because of the complexity and variability of stress information in different languages.

We examined the nature of early stress representation in a language with fixed stress pattern by an electrophysiological experiment (passive odd-ball paradigm measuring event-related brain potential (ERPs), 33 infants, 400 items, deviant:  $p=25\%$ ) and a control behavioral study (go/no go head-turn preference paradigm, 20 items, target:  $p=50\%$ ) using the same set of stimulus: bi-syllabic Hungarian pseudo-words with regular and irregular stress pattern (stress on the first or second syllable). We examined two age groups (10 and 6 month-olds) in two conditions, varied by the position of the regularly stressed stimulus (in standard or deviant position, target/non-target).

Our ERP results revealed age related differences in both conditions, as only 10 month-olds showed mismatch responses to stress violation. In contrast with adults' responses, 10 month-olds produced one late mismatch response in both conditions. Adults have shown upon the absence of stress producing a double Mismatch Negativity component only in the regular condition. Preliminary behavioral data also support different stress processing in the two age groups, as 10 month-olds were more accurate than 6 month-olds when the irregular stimuli was the target stimuli.

We conclude that 10 month-olds, contrary to the younger age group, are sensitive to stress information, namely to the stress pattern of their mother tongue.

## A VEN HÁTTERÉBEN ÁLLÓ FOLYAMATOK ÉRZÉKENYSÉGE MAGASABB SZINTŰ SZERVEZŐDÉSI FORMÁKRA

Kecskés-Kovács Krisztina, Czigler István

Az eseményhez kötött potenciál (EKP) egyik típusa az eltérési negativitás (EN), mely a szabályosságok detekcióját regisztráló emlékezeti rendszer vizsgálatára alkalmas, mind az akusztikus, mind a vizuális modalitásban. Vizuális eltérési negativitás (vEN) regisztrálható több, a szabályosságokat megszegő ingerekre, mint például a szín, mozgás, irány és a téri frekvencia. Továbbá szemantikai jelentéshez köthető ingerek, mint például az érzelmet kifejező arcok esetében is azonosították az eltérő inger által kiváltott vEN-t. Kiterjedt kísérlet sorozatban vizsgáltuk az automatikus deviancia detekció érzékenységét magasabb szintű, komplex szerveződési formákra: szimmetrikus alakzatokra és arcok nemi kategóriájára.

Az első kísérletben bilaterális szimmetrikus, illetve random mintázatokat mutattunk be. A második kísérletben férfi és női arcok kerültek prezentálásra. A kísérletekben kakukktojás paradigmát alkalmaztunk, mely során a megjelenő ingerek nem képezték az elsődleges feladat részét. A bemutatott mintázatok fizikai megjelenésükben különböztek egymástól, ugyanakkor azonos perceptuális kategóriába tartoztak.

Az eredményeink értelmében három különböző poszterior-occipitális negatív EKP-t azonosítottunk. Az első kísérletben (szimmetrikus vs. random) a gyakori szimmetrikus minták között megjelenő ritka random minta egy korai 111-121 ms, és egy kései 287-298 ms latencia tartományban váltott ki negatív amplitúdójú hullámot. A második kísérletben (férfi vs. női arcok) a szekvenciális szabályt megszegő ingerekre mintázat specifikus EKP komponens jelent meg, mely 288 ms-os negatív csúcslatenciával jellemezhető.

Az általunk mért három negatív komponens valid vEN-ként értelmezhető, melyet a kategória változás automatikus detekciója váltott ki. Ennek értelmében megállapítható, hogy a szekvenciális szabályt alkotó ingerek kialakították az adott perceptuális kategória reprezentációját, így az ettől eltérő ingerek kiváltották a vEN-t. Összességében elmondható, hogy magasabb rendű feldolgozási folyamatok is résztvesznek az automatikus változásdetekcióban.

## VISUAL MISMATCH NEGATIVITY IS SENSITIVE TO STIMULUS CATEGORIZATION

Krisztina Kecskés-Kovács, István Czigler

Visual mismatch negativity (vMMN) event related potential (ERP) is elicited by violation of sequential regularity established by environmental stimulation. VMMN is a counterpart of the auditory mismatch negativity. VMMN has been evoked by deviations in simple features like color, movement, contrast, orientation and spatial frequency. Additionally the system underlying vMMN is sensitive to complex deviant events like the change of facial expression in emotional categories, and the color categories. In the series of studies we investigated the sensitivity of vMMN to the violation of another categorical relationship: symmetry and face gender categories.

In the first study the stimuli were either bilaterally symmetric or random black and white square patterns. In the second study the vMMN related stimuli were male and female faces. In both studies the stimuli were delivered in a modified a passive oddball paradigm (the stimuli had categorical identity, but they were physically different). These stimuli were unrelated to the participants' task.

In two experiments we measured ERP-s, related to stimulus categorization: we obtained three posterior-occipital negative ERP effect. In the first study (symmetric vs. random patterns) the electrophysiological data showed that the random deviants elicited larger negativity in two latency range: 111-121 ms (early range) and 278-298 ms (later range) relative to the symmetrical standard. In the second study (female vs. male faces) the infrequent stimuli elicited pattern-specific ERP component with 288 ms negative peak latency.

The three negative components are regarded as vMMNs, generated by automatic detection of category change. We suggest that the frequent stimuli established a perceptual category, and a stimulus unrelated to this category elicited vMMNs.

In conclusion, memory representation underlying vMMN capable of coding perceptual categories, like bilateral symmetry and the gender categories.

## TALAMOKORTIKÁLIS DINAMIKA VIZSGÁLATA SOK-KONTAKTUSÚ ELEKTRONIKUS MÉLYSÉGSZABÁLYOZÓS ELEKTRÓDÁVAL

Fiáth Richárd, Horváth Domonkos, Kerekes Bálint Péter, Arno A. Aarts\*,

Patrick Ruther\*\*, Hercules P. Neves\*, Ulbert István

A mély alvás és altatás során kialakuló lassú hullámú aktivitás (LHA) egyaránt elvezethető a teljes agykéregből és a különböző talamikus magokból [1, 2]. Az LHA-t két fázis ritmikus váltakozása jellemzi: az aktív fázis (más néven "up-state") során az idegsejtek membránpotenciálja depolarizált, nagyfokú szinaptikus aktivitás és sejttüzelés figyelhető meg; a "down-state" pedig egy hiperpolarizált állapot a sejtaktivitás szinte teljes mértékű megszűnésével.

Az LHA keletkezésének folyamatát többnyire agykérgi eredetűnek gondolják, azonban megfelelő kialakulásához a kéreg és a talamusz dinamikus kölcsönhatása szükséges [3]. A talamokortikális dinamika vizsgálatához ketamin-xilazinnal altatott patkány több kortikális és talamikus régiójából vezettünk el egyidejűleg lokális mezőpotenciált, többsejt-aktivitást (TSA), valamint egysejt-aktivitást egy sok-kontaktusú mikroelektróda tömbbel [4]. A tömb négy 8 mm hosszú túból áll, mindegyiken 257 elvezető kontaktus található két oszlopban, melyek közül 8 kontaktus választható ki egyszerre minden tün egy szoftver segítségével. Az elektróda innovatív tulajdonsága az elektronikus mélységszabályozás (EMSZ), mely lehetővé teszi az elektróda fizikai mozgatása nélkül az elvezetési helyek pozícióinak egymástól függetlenül történő beállítását az agyban (bizonyos megkötések mellett). Tehát az EMSZ előnyei, hogy egyszerre tudjuk regisztrálni a jeleket több, egymástól távoli talamikus és kortikális területről is, és minimalizáljuk az agy sérülését. Ahhoz, hogy számszerűsítsük a talamokortikális dinamikát, kiszámoltuk a TSA alapján az „up-state” kezdetek idejének különbségét különböző kérgi és talamikus területek között.

Az MPtA kérgi területhez viszonyítva az LMPR talamikus mag kicsi időkülönbséget mutatott. Ezzel ellentétben az LDVL-ben később kezdődtek az "up-state"-ek a kérgi területhez viszonyítva. A PO, VPM, VPL magokban az "up-state"-ek átlagosan korábban kezdődtek az MPtA-beli "up-state"-ekhez képest, azonban egy nagy időbeli variabilitás volt megfigyelhető a PO-ban és egy kisebb mértékű a VPM-ben. Az előzetes eredményeink tehát szisztematikus különbségeket mutatnak a különböző talamikus magok között a talamokortikális "up-state" kezdetek dinamikájában. Továbbá ezen kísérleti körülmények között az "up-state"-ek egy jelentős része a talamuszban keletkezhet.

\* Interuniversity Microelectronics Center (IMEC), Leuven, Belgium

\*\* Department of Microsystems Engineering (IMTEK), Freiburgi Egyetem, Freiburg, Németország

### **IRODALOMJEGYZÉK**

1. Steriade M, Nuñez A, Amzica F: A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components.  
THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 13(8): 3252-3265 (1993a)
2. Steriade M, Contreras D, Curró Dossi R, Nuñez A: The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks.  
THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 13(8): 3284-3299 (1993b)
3. Crunelli V, Hughes S: The slow (<1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators.  
NATURE NEUROSCIENCE, 13(1): 9-17 (2010)
4. Torfs T, Aarts AAA, Erismis MA, Aslam J, Yazicioglu RF, Seidl K, Herwik S, Ulbert I, Dombovári B, Fiáth R, Kerekes BP, Puers R, Paul O, Ruther P, Van Hoof C, Neves HP : Two-dimensional multi-channel neural probes with electronic depth control  
IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL CIRCUITS AND SYSTEMS, 5(5): 403-412 (2011)

## MEASURING THALAMOCORTICAL DYNAMICS WITH HIGH CHANNEL COUNT ELECTRONIC DEPTH CONTROL PROBES

Richárd Fiáth, Domonkos Horváth, Bálint Péter Kerekes, Arno A. Aarts\*,

Patrick Ruther\*\*, Hercules P. Neves\*, István Ulbert

The slow-wave activity (SWA) emerging during slow-wave sleep and in anesthesia is present over the whole cortical mantle and in the thalamic nuclei [1, 2]. The SWA is characterized by rhythmic alternation of two phases: an active phase with strong synaptic activity, cell firing and depolarized membrane potential, called up-state, and the hyperpolarized down-state with neuronal silence.

The exact mechanisms underlying the SWA are still unclear. So far its generation was thought to be mostly of cortical origin, however it also requires the dynamic interplay between the cortex and the thalamus [3]. High density simultaneous mapping of thalamic and cortical areas during SWA is still lacking. To investigate thalamocortical dynamics, we recorded the local field potential, multi-unit (MUA) and single-unit activity simultaneously from various thalamic and cortical areas of ketamine/xylazine anesthetized rats with a high channel count microelectrode array [4]. The array consists of four 8 mm long shafts, each with 257 recording sites arranged into two columns, from which 8 contacts can be selected simultaneously per each shaft. An innovative, novel feature of the probe is the concept of electronic depth control (EDC). The EDC makes it possible to adjust recording site positions independently (with some restrictions) inside the brain without physical movement of the probe. Thus the advantages of EDC lie in simultaneous recording from several distant thalamic and cortical areas and minimalizing the brain damage. To obtain a measure of thalamocortical dynamics, we characterized the up-state onset timing indexed by MUA between different cortical areas and thalamic nuclei.

Compared to cortical area MPtA, the thalamic nucleus LMPr showed very small and reliable up-state onset timing difference. In contrast LDVL was lagging behind the MPtA onset activation. PO, VPM and VPL was leading compared to MPtA on average, however we observed a large up-state onset variability in PO and to a smaller extent in VPM. Our preliminary data indicate systematic differences between different thalamic nuclei in the thalamocortical up-state onset dynamics. Moreover, a large portion of the up-states may be originated in the thalamus under these experimental conditions.

\* Interuniversity Microelectronics Center (IMEC), Leuven, Belgium

\*\* Department of Microsystems Engineering (IMTEK), University of Freiburg, Freiburg, Germany

## REFERENCES

1. Steriade M, Nuñez A, Amzica F: A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components.  
THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 13(8): 3252-3265 (1993a)
2. Steriade M, Contreras D, Curró Dossi R, Nuñez A: The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks.  
THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 13(8): 3284-3299 (1993b)
3. Crunelli V, Hughes S: The slow (<1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators.  
NATURE NEUROSCIENCE, 13(1): 9-17 (2010)
4. Torfs T, Aarts AAA, Erismis MA, Aslam J, Yazicioglu RF, Seidl K, Herwik S, Ulbert I, Dombovári B, Fiáth R, Kerekes BP, Puers R, Paul O, Ruther P, Van Hoof C, Neves HP : Two-dimensional multi-channel neural probes with electronic depth control  
IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL CIRCUITS AND SYSTEMS, 5(5): 403-412 (2011)

# AKUSZTIKUS ÉS TALAMIKUS ELEKTROMOS INGERLÉS ÁLTAL KIVÁLTOTT POTENCIÁLOK INTERAKCIÓI MACSKA HALLÓKÉRGÉN

Horváth Domonkos, Fiáth Richárd, Ulbert István, Karmos György

A hallókérgi kiváltott potenciálok éberségi szint-függő változásai jól ismertek. Ezzel szemben a változásokat kialakító talamokortikális mechanizmusok idegi hálózatainak működése még nincs feltérképezve.

Vizsgálataink során a corpus geniculatum mediale-ből (MGB) és a hallókéregről egyidőben elvezetett akusztikus kiváltott potenciálok változásait elemeztük. Ezen túl az MGB-t különálló impulzusokkal elektromosan ingerelve kiváltott hallókérgi potenciálokat is megvizsgáltuk. Az elvezetésekét krónikusan a hallókéreg felszínére ültetett elektródákkal illetve a hallókéregbe vezetett 24 csatornás lineáris multielektrodával végeztük. Ugyanilyen 24 csatornás lineáris multielektrodát ültettünk az MGB-be is, amelyet elvezetésre és elektromos ingerlésre is használtunk. A beültetett elektródokkal lokális mezőpotenciál (LFP) és soksejt aktivitás (MUA) típusú jeleket is elvezettünk, mindkét típusú jelet felhasználtuk vizsgálatainkban. Az MGB elektródáról elvezetett tonotópiás válaszok igazolták, hogy a vizsgálatainkhoz megfelelő helyen van az elektróda.

Az akusztikus illetve elektromos ingereket külön-külön és egymáshoz időben kötve, eltérő késleltetéssel is alkalmaztuk. Az MGB-ből csak korai soksejt és lokálisan generált mezőpotenciál válaszokat tudtunk elvezetni, amelyek kevés változást mutattak az alvás-ébrenléti ciklus során. Az MGB elektromos ingerlésével kiváltott hallókérgi potenciálok konfigurációja hasonló volt az akusztikusan kiváltott hallókérgi potenciálokhoz, azonban kisebb latenciával jelentkeztek. Lassú hullámú alvás során az akusztikusan kiváltott hallókérgi potenciálok korai komponensének amplitúdója nem csökkent, valamint késői komponensként egy nagy amplitúdójú pozitív hullám jelent meg, amelyet csökkent sejtüzelés kísért. Az MGB elektromos ingerlésével kiváltott hallókérgi potenciálok hasonlóan viselkedtek: a késői komponens amplitúdója és latenciája is megnőtt. Az egymáshoz időben kötött alkalmazott akusztikus és elektromos ingerlések által kiváltott potenciál komponensek mindkét irányba modulálták egymást. Míg a korai komponensek tisztán összeadódtak, addig a késői komponensek interakciója a válaszok polaritásától függött.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Molnár M, Karmos G, Csépe V: Laminar analysis of intracortical auditory evoked potentials during the wakefulness-sleep cycle in the cat  
INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY, 3: 171-182 (1986)
2. Issa EB, Wang X: Altered neural responses to sounds in primate primary auditory cortex during slow-wave sleep  
THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 31(8): 2965-2973 (2011)
3. Horváth D, Fiáth R, Ulbert I, Karmos G: Interactions of auditory and thalamic electrical stimulation elicited auditory cortical evoked responses in the cat  
Poster at the 8th FENS Forum of Neuroscience, Barcelona, Spain, 14-18 July 2012



## **INTERACTIONS OF AUDITORY AND THALAMIC ELECTRICAL STIMULATION ELICITED AUDITORY CORTICAL EVOKED RESPONSES IN THE CAT**

Domonkos Horváth, Richárd Fiáth, István Ulbert, György Karmos

Changes of auditory cortical evoked potentials depending on vigilance state are well known. However, underlying thalamocortical mechanisms are still elusive at the neural circuit level.

We investigated the simultaneously recorded changes of the click evoked responses in the medial geniculate body (MGB) and in the auditory cortex and also studied the cortical evoked responses induced by single pulse electrical stimulation of the MGB. Recording electrodes were chronically implanted to the surface of the auditory cortex of cats along with a 24 channel linear array intracortical multielectrode. Similar 24 channel linear array multielectrode was implanted into the medial geniculate body (MGB) for recording and stimulation. Local field potentials and multiunit activity (MUA) were recorded and analyzed. Position of the MGB electrodes was verified by recording tonotopic responses.

We presented separated and also simultaneous acoustic and MGB stimulations with different time delays. Only early multiunit responses and locally generated potential fields appeared in the MGB with minor changes in the wakefulness-sleep cycle. The configuration of the auditory cortical evoked potentials induced by MGB stimulation was similar to those elicited by click stimuli but with shorter latency. In slow wave sleep the amplitude of the early components of the click evoked cortical response was not suppressed and the late phase was prevailed by large amplitude positive wave and decreased unit firing. Similarly, late components of the cortical responses evoked by MGB stimulation displayed increase both in amplitude and latency. Parallel presented auditory and MGB electrical stimuli revealed that the click evoked potential components were modulated by the electrically evoked components and vice versa. Interactions of the early components were characterized by summation while at the longer latency components the interaction depended on response polarities.

### **REFERENCES**

1. Molnár M, Karmos G, Csépe V: Laminar analysis of intracortical auditory evoked potentials during the wakefulness-sleep cycle in the cat  
INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY, 3: 171-182 (1986)
2. Issa EB, Wang X: Altered neural responses to sounds in primate primary auditory cortex during slow-wave sleep  
THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 31(8): 2965-2973 (2011)
3. Horváth D, Fiáth R, Ulbert I, Karmos G: Interactions of auditory and thalamic electrical stimulation elicited auditory cortical evoked responses in the cat  
Poster at the 8th FENS Forum of Neuroscience, Barcelona, Spain, 14-18 July 2012

## **A STRUKTURÁLT VERSENYEK ÉS A VERSENGÉSI MOTIVÁCIÓ LEHETSÉGES SZEREPE A TEHETSÉG KIBONTAKOZTATÁSÁBAN – PILOT VIZSGÁLAT**

Pressing Zsuzsanna\*, Fülöp Márta

A strukturált versenyeket széles körben alkalmazzák a tehetségek azonosítása és fejlesztése során, a konstruktív versengés képessége pedig feltételezhetően alapvető szerepet játszik a tehetségek későbbi beválásában is. Mindezek ellenére azonban máig meglepően kevés tudományos eredmény áll rendelkezésünkre a tehetséges személyek versenyzését, illetve versengési motivációit illetően [1].

Pilot vizsgálatunk célja ezért a tehetség, valamint a versenyzés, illetve a versengési motiváció közötti összefüggések feltáró vizsgálata volt. Egy komplex vizsgálatsorozat első lépéseként retrospektív, kvalitatív módszertant alkalmaztunk: strukturált mélyinterjúkat készítettünk a Kutató Diákok Mozgalom tehetségsegítő hálózat egykori tagjaival. A 15 résztvevő átlagéletkora 25,5 év volt. A 60-90 perc hosszú interjúkat digitálisan rögzítettük és CAQDAS eljárással (Atlas.ti 6.2 szoftver felhasználásával) tartalomelemzésnek vetettük alá. Az interjú vezérfonala kitért többek között a vizsgálati személyek formális és informális versengéssel kapcsolatos tapasztalataira, versengéssel kapcsolatos céljaikra, motivációikra, a versengés során átélt sikereikre és kudarcaikra, valamint ezen epizódokkal kapcsolatban a hozzájuk kötődő attribúcióikra, érzéseikre és az általuk alkalmazott megküzdési stratégiákra.

Bár a korlátozott elemszám miatt az eredményeket körültekintéssel kell kezelnünk, elmondhatjuk, hogy eredményeink szerint mind a strukturált versenyeknek, mind a versengési motivációnak fontos szerepe van a produktív tehetségek kibontakoztatásában. A tehetségek beválása szempontjából a kitartás, a kudarcral való konstruktív megküzdés, a sikerrel kapcsolatos belső attribúciók, a versengés során alkalmazott feladat-orientáció, illetve az elsajátító és viszonyító célok egyidejű alkalmazása mind fontos faktoroknak bizonyultak. Emellett eredményeink rávilágítottak, hogy a tehetséges diákoknak a jelenleginél explicitebb és professzionálisabb iránymutatásra lenne szükségük a sikerrel és kudarcral való konstruktív megküzdéssel kapcsolatban.

\*ELTE-PPK Pszichológia Doktori Iskola

### **IRODALOMJEGYZÉK**

1. Ch-Y. Kao: The dilemma of competition encountered by musically gifted Asian male students: an exploration from the perspective of gifted education  
HIGH ABILITY STUDIES, 22(1): 19-42 (2011)

# **THE ROLES OF STRUCTURED COMPETITIONS AND MOTIVATION FOR COMPETING IN THE PROCESS OF TALENT DEVELOPMENT – PILOT STUDY**

Zsuzsanna Pressing\*, Márta Fülöp

Although structured competitions are widely used tools for talent identification and talent development among professionals, and we can assume that the ability of constructive competition might be a fundamental competence for ‘productive talent’ in adulthood, there is surprisingly little scientific evidence in connection with the competition of the talented [1].

Our exploratory study aimed to reveal the hypothesized multiple relations between talent development and competition. As the first step of a complex research project we used a retrospective, qualitative methodology. 15 semi-structured in-depth interviews were conducted with young adults, who were former members of the Hungarian Research Student Movement, which is one of the oldest Hungarian talent support networks for high school students. Average age of participants was 25.5 years. The interviews were recorded and verbatim transcribed. Qualitative content analysis of data was executed with Atlas.ti 6.2 software following a CAQDAS procedure. During the 1-1.5 hours long interviews subjects were asked about their experiences of formal and informal competition, about their goals and motivations, about their failures and successes during competition and in relation to these episodes they were also asked about their coping strategies, attributions and feelings.

Because of the limitations of our sampling we can just formulate cautious hypotheses based on our findings, however, our preliminary results suggest that the motivation to compete and also structured competitions play a significant role in the process of developing ‘productive talent’ in society. Persistence and resumption after failure, inner attribution of success, task-orientated perspective and the presence of multiple achievement goals (both mastery and performance goals) all seem to be important factors in talent development. Besides, our results made clear that talented students would need a more explicit and constructive professional guidance in relation to coping with failure and success.

\*ELTE-PPK Pszichológia Doktori Iskola

## **REFERENCES**

1. Ch-Y. Kao: The dilemma of competition encountered by musically gifted Asian male students: an exploration from the perspective of gifted education  
HIGH ABILITY STUDIES, 22(1): 19-42 (2011)

## A MODELL HOZZÁÉRTÉSÉNEK ÉS OSZTENZÍV KOMMUNIKÁCIÓJÁNAK INTEGRÁLT HATÁSA AZ UTÁNZÁSRA

Elekes Fruzsina, Király Ildikó

Egyes kutatási eredmények szerint, kisgyerekek előnyben részesítik a hozzáértőnek tűnő információforrásokat, tőlük pontos utánpótlás révén tanulnak [1]. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, a hozzáértés és az osztenzív kommunikáció együttesen milyen hatást gyakorol a társas tanulási formára. Mivel az eszközök megfelelő használati módjának elsajátítása feltehetőleg kiemelt jelentőséggel bír a kulturális tudásátadásban, a fenti kérdést az eszközhasználat kontextusában vizsgáltuk.

A kísérletben 76, 18-24 hónapos kor közötti gyermek vett részt négy csoport egyikében: osztenzív felnőtt modell, osztenzív gyerek modell, nem osztenzív felnőtt modell csoport, illetve modell nélküli baseline. A modellált cselekvést videón mutattuk be, amit 10 perc késleltetéssel követett az utánpótlásos teszt szakasz. A modell az asztalon fekvő két eszköz közül a kevésbé hatékonyat választva érte el célját. Az, hogy a nem hatékony eszköz mellett egy, a célérés szempontjából hatékony eszköz is rendelkezésre állt, lehetővé tette, hogy megvizsgáljuk, megfigyelés alapján képesek-e a gyerekek kikövetkeztetni, mely eszközjellemzők teszik az eszközt hatékonyvá.

A megfigyeléses tanulás megjelenését jelzi, hogy az eszközhasználat aránya mindhárom modellált csoportban magasabb volt a baseline-ra jellemzőnél. Azonban, míg az osztenzív felnőtt modell csoportban pontos utánpótlás, az osztenzív gyerek modell csoportban szelektív utánpótlás mutatkozott: ez a hatékonyság alapú eszközválasztás nagyobb gyakoriságában volt mérhető. Ezen kívül, kommunikatív kontextus hiányában kevesebb gyerek utánozta a modell eszközválasztását, mint osztenzív kommunikatív kontextusban. Ebben a tekintetben a nem osztenzív felnőtt modell csoport nem különbözött a baseline-tól.

Eredményeink szerint pontos utánpótlás csak abban az esetben jelentkezik, ha a modell hozzáértő és pedagógiai kontextust teremt. Ha a fenti két tényező bármelyike nem teljesül, a gyerekek emulatívabb tanulási stratégiára váltanak. Továbbá, az, hogy a hatékony eszköz használata gyakori stratégia volt a gyermek modell csoportban, arra utal, hogy második évük végén a gyerekek megfigyelés révén azonosítani tudják azokat a fizikai eszköztulajdonságokat, melyek relevánsak a célérés hatékonysága szempontjából.

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Zmyj, N., Daum, M. M., Prinz, W., Nielsen, M., & Aschersleben, G: Fourteen-Month-Olds' Imitation of Differently Aged Models  
INFANT AND CHILD DEVELOPMENT (2011). doi:10.1002/icd.750

# THE INTEGRATED EFFECT OF THE MODEL'S KNOWLEDGEABILITY AND OSTENSIVE COMMUNICATION ON IMITATION

Fruzsina Elekes, Ildikó Király

Recent research proved that children are predisposed to preferentially learn from knowledgeable people by means of high fidelity imitation [1]. We aimed to explore how the effect of knowledgeability and of ostensive communication interact when determining the specific form of social learning. As the acquisition of appropriate tool use behaviors probably has a distinguished status in cultural information transmission, the question was assessed in the context of a tool use action.

76 children (18 to 24 months-old) were randomly assigned to one of the following four conditions: ostensive adult model, ostensive child model, non-ostensive adult model, and no model baseline. The demonstrated action sequence was presented on videos, followed by the imitation phase after 10 min delay. Out of two tools lying on the table, the model chose the less efficient tool and achieved her goal using it. The presence of both an efficient and a less-efficient tool provided opportunity to assess if infants are able to infer which tool properties make goal-achievement efficient.

Social learning was detectable in all model conditions to some extent (as measured by the increased frequency of tool-use compared to the baseline), but whereas the communicative adult evoked high fidelity imitation, the communicative child did not. Infants in the child model condition were more likely to choose the efficient tool, than infants in the ostensive adult model condition. Additionally, outside a communicative context infants were less likely to imitate on a first attempt: in the non-ostensive adult model condition the rate of the inefficient tool choice did not differ from the baseline.

This study reveals that faithful imitation is only evoked if the model seems to be knowledgeable and frames the situation as pedagogical. Whenever any of the above conditions fails to be met, children turn to more emulative learning strategies. Also, the fact that using the efficient tool was a common goal-attainment strategy in the child model condition indicates that children at the end of their second year of life can identify those object properties that are relevant for goal-achievement via observation.

## REFERENCES

1. Zmyj, N., Daum, M. M., Prinz, W., Nielsen, M., & Aschersleben, G: Fourteen-Month-Olds' Imitation of Differently Aged Models  
INFANT AND CHILD DEVELOPMENT (2011). doi:10.1002/icd.750

## A KIKÉRDEZÉSI MÓDSZEREK HATÁSA AZ EMLÉKEZETRE GYERMEKKORBAN

Horváth Kata\*

A szemtanú-emlékezet kutatásának azt a részét, amely kifejezetten a gyermekekkel kapcsolatos bűnügyekkel foglalkozik „törvényszéki”, forenzikus, vagy „bíróági fejlődépszichológiának” nevezi a szakirodalom. A témán belül a saját vizsgálatom arra irányult, hogy miként befolyásolja gyermekek emlékezeti teljesítményét az ingeranyag prezentálásának és felidéztetésének manipulációja.

Az ingeranyag prezentálása a klasszikus irányított felejtési eljárásnak [1] megfelelően történt, tehát a két ingeranyag között vagy felejtési, vagy emlékezeti instrukciót kaptak a személyek. A felidézés manipulációjának köszönhetően a vizsgálat az irányított felejtési hatás magyarázatára vonatkozó két elmélet: kontextus változási [2], és epidikus gátlás koncepciója [3] tesztelésére is alkalmas. A felidézés során a manipulációt a kognitív interjú egyik emlékezést elősegítő technikája szolgáltatta. Az általam is alkalmazott kontextus újratemtés során elősegítik, hogy a személyek mentálisan újratemtsék az adott eseményt. Ennek során az esemény környezetének, a személy érzelmeinek elképzelése történik [4].

A kísérletben 10 éves általános iskolások (24 fiú, 20 lány) vettek részt. Ingeranyagként két fiktív történetet (mesefilm részleteket) alkalmaztam, s a második történet bemutatása előtt az első történetre vonatkozóan felejtési vagy emlékezeti utasításokat adtam. Az előhívás vagy a kontextus újratemtésével, vagy anélkül történt. Az előhívási teljesítményt a felidézett információegységek, vagyis történetelemek számával mértem. A kísérlet során a sorrendi hatás, a gyermek neme és az idői késleltetés szempontjából a kísérleti csoportokat kiegyensúlyoztam.

Az eredmények szerint az előhívási teljesítményt együttesen befolyásolta a bemutatási instrukció (felejtési vs. emlékezeti) és az előhívás módja (kontextussal együttes vs. szabad felidézés). Szignifikáns irányított felejtési hatást tapasztaltam az elsőként bemutatott ingeranyag előhívási teljesítményében: a „felejtési” csoport kevesebb történetelemet hívott elő, mint az „emlékezeti” csoport. Ugyanakkor, a felejtési csoporton belül a kontextussal együttes felidézés szignifikánsan alacsonyabb előhívási teljesítményt eredményezett, mint a szabad felidézés. A kognitív interjú e részlete tehát kikérdezéskor nem hatékony azon bűncselekmények felderítésében, amelyekben az áldozatot (vagy a tanút) felejtésre szólítják fel.

\*ELTE PPK Pszichológiai Intézet, Kognitív Fejlődés Doktori Program, Budapest

### IRODALOMJEGYZÉK

1. Bjork R. A.: Positive forgetting: The noninterference of items intentionally forgotten  
JOURNAL OF VERBAL LEARNING AND VERBAL BEHAVIOR, 9 (3): 255-268 (1970).
2. Sahakyan L., Kelley C. M.: A Contextual Change Account of the Directed Forgetting Effect  
JOURNAL OF EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY: LEARNING, MEMORY, AND COGNITION, 28 (6): 1064-1072 (2002)
3. Racsmány M., Conway M. A.: Episodic inhibition  
JOURNAL OF EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY: LEARNING, MEMORY, AND COGNITION, 32 (1): 44-57 (2006)
4. Fisher R. P., Geiselman R. E.: The Cognitive Interview method of conducting police interviews: Eliciting extensive information and promoting Therapeutic Jurisprudence  
INTERNATIONAL JOURNAL OF LAW AND PSYCHIATRY, 33:321-328 (2010)

# THE EFFECT OF RECALL ON CHILDREN'S MEMORY PERFORMANCE

Horváth Kata\*

The part of the eyewitness memory research, which specifically deals with child-related crimes is called "forensic or judicial" developmental psychology in the literature. My research focuses on how children's memory performance is affected by the manipulation of presentation and recall of stimuli. Stimuli were presented according to the classical directed forgetting paradigm [1]. Between the presentation of consecutive stimuli subjects were instructed to remember or to forget. Due to manipulation of recall, this study tests 2 theories: context change hypothesis [2] and episodic inhibition hypothesis [3]. Later recall was manipulated by contextual reinstatement, a technique of the cognitive interview, that enhances memory. Applying this technique the interviewer encourages the witness to mentally reinstate both the psychological and the physical environment which existed at the time of the event [4].

10-year-old primary school students (24 boys, 20 girls) participated in the experiment. Stimuli were two short cartoon clips, and before the presentation of the second clip, subjects were instructed to remember or to forget the first story. The recall condition was: context-reinstated or free recall. Memory performance was measured by the number of recalled story elements. Stimulus sequence, child sex and age, and delay time were balanced in the experimental groups. Results showed that recall performance was affected by both the instruction at presentation (to remember vs. to forget) and the recall technique (context-reinstated vs. free). Significant directed forgetting effect was found in the recall performance of the first story: the 'forget' group was able to recall fewer story elements than the 'remember' group. However, memory performance of the 'forget' group was lower in the context-reinstated, than in the free recall condition. These findings suggest that the context reinstatement technique of the cognitive interview may not be effective in a criminal investigation when the victim (or witness) has previously been called to oblivion.

\* Eötvös Loránd University, Institute of Psychology, Budapest

## REFERENCES

1. Bjork R. A.: Positive forgetting: The noninterference of items intentionally forgotten  
JOURNAL OF VERBAL LEARNING AND VERBAL BEHAVIOR, 9 (3): 255-268 (1970).
2. Sahakyan L., Kelley C. M.: A: Contextual Change Account of the Directed Forgetting Effect  
JOURNAL OF EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY: LEARNING, MEMORY, AND COGNITION, 28 (6): 1064-1072 (2002)
3. Racsmány M., Conway M. A.: Episodic inhibition  
JOURNAL OF EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY: LEARNING, MEMORY, AND COGNITION, 32 (1): 44-57 (2006)
4. Fisher R. P., Geiselman R. E: The Cognitive Interview method of conducting police interviews: Eliciting extensive information and promoting Therapeutic Jurisprudence  
INTERNATIONAL JOURNAL OF LAW AND PSYCHIATRY, 33:321-328 (2010)

# A SZOCIÁLIS IDENTITÁS VIZSGÁLATA NARRATÍV PSZICHOLÓGIAI ESZKÖZÖKKEL

Pólya Tibor, Kóvágó Pál

Az identitás narratív megközelítései elsősorban az identitás személyes összetevőjére koncentrálnak. Jelen vizsgálat arra tesz kísérletet, hogy a narratív megközelítést a szociális identitás fogalmára alkalmazza. Feltevésünk szerint a történetek hozzájárulnak a szociális identitást érő fenyegetésekkel való sikeres megküzdéshez.

Vizsgálatunkat szociális identitásukban fenyegetett személyekkel végeztük. A vizsgálat résztvevői, 20 homoszexuális férfi és 20 in vitro fertilizációs kezelésben részt vevő nő, a nemi szociális identitás kategóriájukat fenyegető élettörténeti eseményeket beszéltek el. A szociális identitás kategóriához kapcsolódó élmények minőségét kérdőíves eljárásokkal is vizsgáltuk. A kognitív összetevőt a Koherenciaérzés Kérdőív rövid változatával [1], az érzelmi összetevőt a Hangulati Állapot Profillal [2], az önértékelés összetevőt pedig az Állapot Önértékelés Kérdőívvel [3]. Az interjúk szövegét a Narratív Kategorialis Tartalomelemzés [4] eszköztárával elemeztük, amely automatikus elemző eljárások segítségével kódolja a történetek idői szerkezetét, pszichológiai és tér-idői perspektíváját, a történetekben előforduló kognitív és érzelmi kifejezéseket, személyközi értékeléseket illetve én és mi referenciákat.

A korrelációs elemzés eredményei szoros kapcsolatot mutatnak a hangulati állapot Feszültség faktora és a történetek idői szerkezete, illetve a koherenciaérzés Kezelhetőség faktora és a történetek tér-idői perspektívája között. Az eredményeket a szociális identitás fenyegetésére vonatkozó elméletek kontextusában értelmezzük.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Antonovsky, A.: Unravelling the mystery of health  
In: How people manage stress and stay well, (Jossey-Bass, San Francisco) 1987
2. McNair, D.M., Lorr, M., Droppleman, L.F. : Manual: Profile of Mood States  
Educational and Industrial Testing Service, San Diego, (1981)
3. Heatherton T.F., Polivy, J.: Development and validation of a scale for measuring state self-esteem,  
JOURNAL OF PERSONALITY AND SOCIAL PSYCHOLOGY 60(6): 895-910 (1991)
4. László J.: The science of stories: An introduction to narrative psychology, London and New York, Routledge (2008)



## **EXPLORING THE NARRATIVE ORGANIZATION OF SOCIAL IDENTITY CATEGORY RELATED EXPERIENCES**

Tibor Pólya, Pál Kóvágó

Narrative approaches to identity focus almost exclusively on the personal identity. This research attempts to apply the narrative approach to the construct of social identity. It is hypothesized that the narrative structure of stories recounting some social identity category related life events reflects the quality of those experiences which are related to that social identity category.

To test this hypothesis we asked people with threatened sexual identities (20 women participating in an In Vitro Fertilization treatment and 20 homosexual men) about how they coped with threats. To assess the quality of social identity category related experiences three questionnaires were used Sense of Coherence Scale [1], Profile of Moods Scale [2] and State Self-Esteem Scale [3]; to reflect the cognitive, affective and self-esteem component of the experiences respectively. The stories had been analyzed by the method of Narrative Categorical Content Analysis [4], which allows for an automated coding of the stories' time structure, psychological perspective and spatio-temporal perspective, etc.

The correlational analysis revealed several relationships between quality of experiences and narrative structure of stories. For example there is a significant correlation between the Tension factor of POMS and the stories' time structure; there is also a significant correlation between the Manageability factor of the SoCS and the stories' spatio-temporal perspective. The results will be interpreted by elaborating the idea of narrative organization of social identity category related experiences.

### **REFERENCES**

1. Antonovsky, A.: Unravelling the mystery of health  
In: How people manage stress and stay well, (Jossey-Bass, San Francisco) 1987
2. McNair, D.M., Lorr, M., Droppleman, L.F. : Manual: Profile of Mood States  
Educational and Industrial Testing Service, San Diego, (1981)
3. Heatherton T.F., Polivy, J.: Development and validation of a scale for measuring state self-esteem,  
JOURNAL OF PERSONALITY AND SOCIAL PSYCHOLOGY 60(6): 895-910 (1991)
4. László J.: The science of stories: An introduction to narrative psychology, London and New York, Routledge (2008)

## TANULÁSMODELLEK KULTURÁLIS BEÁGYAZOTTSÁGA

Sebestyén Nóra

Az utóbbi évtizedben növekszik azoknak a kutatásoknak a száma, melyek a tanulás fogalmának kulturális beágyazottságával foglalkoznak [1]. A vizsgálatok két, minőségileg eltérő tanulásmodellt tártak fel: a keleti, konfuciánus gyökerekből táplálkozó erény orientációt, valamint a nyugati, az ókori görög filozófia gondolatrendszerén alapuló elme orientációt. A legtöbb vizsgálat e két jelentős tanulásorientáció mentén vizsgálta más országok tanulásfelfogását is [2], azonban felmerül a kérdés, hogy a modellek megszületését életre hívó országoktól (Kína, USA) eltérő politikai, társadalmi, gazdasági kontextusban létezik-e a korábbi modellektől minőségileg különböző tanulásfelfogás, illetve az akkulturációs folyamatok befolyásolják-e a tanulásfogalmak alakulását.

Disszertációm fókuszában a tanulásreprezentációk kulturális meghatározottságának vizsgálata áll, magában foglalva a magyar, kínai és Magyarországon élő kínai diákok tanulás-felfogásának összevetését, a tanulás mögött meghúzódó motivációs bázis feltérképezését, valamint a versengés és önperfekció tanulásban betöltött szerepének, és az akkulturációs folyamatok tanulás-konceptióra gyakorolt lehetséges hatásainak feltárását.

A fenti célok értelmében már több vizsgálatot végeztünk, valamint jelenleg is folynak a kérdés megválaszolását elősegítő kutatások. A már elvégzett vizsgálatok eredményei rávilágítanak arra, hogy

- a magyar hallgatók esetében, a kínai és amerikai modelltől minőségileg eltérő modell rajzolódik ki. A magyar tanulásfogalom az instrumentális motivációhoz, és az eredmény orientációhoz való erőteljes kapcsolódása miatt a *pragmatikus orientációval* írható le leginkább [3] a Magyarországon tanuló kínai általános iskolás diákok zárt kapcsolati hálójával jellemezhetőek, a nyelv és a Magyarországon eltöltött idő bizonyult a legjelentősebb befolyásoló tényezőnek a kapcsolatháló összetételének nemzetiség szerinti megoszlásában [4].
- a Magyarországon tanuló kínai általános iskolás diákok tanulás- és versengéskonceptiója mind magyar, mind kínai társaikétól eltérést mutat [5].

Jelen előadásban az eredmények integrált bemutatása kerül fókuszba, melyek továbbgondolása hozzájárulhat a kultúra érzékeny pedagógia hatékony megtervezéséhez és kivitelezéséhez.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Li, J: U.S. and Chinese Cultural Beliefs About Learning.  
JOURNAL OF EDUCATIONAL PSYCHOLOGY 95(2): 258–267 (2003)
2. Van Egmond, M. C.: *Mind ind and Virtue: A Cross-Cultural Analysis of Beliefs about Learning*.  
Doctoral thesis. Bremen International Graduate School of Social Sciences, Bremen (2011)
3. Sebestyén, N.: Successful schooling as a way for immigrants to become successful citizens:  
Hungarian and Chinese concepts of learning,  
In P. Cunningham & N. Fretwell (eds.) *Europe's Future: Citizenship in a Changing World*. London: CiCe, pp. 559 - 568. (2011)
4. Sebestyén, N.: A személyes kapcsolatháló elemző módszer (EGONET) alkalmazása  
akkulturációs vizsgálatokban.  
*A Magyar Pszichológiai Társaság Jubileumi XX. Országos Nagygyűlése*. Május 25-27,  
2011, Budapest, pp 96-97.
5. Sebestyén, N.: A tanulás és versengés fogalmkörének asszociációs módszerrel történő  
vizsgálata Magyarországon tanuló kínai általános iskolás diákok körében.  
*Magyar Pszichológiai Társaság XXI. Országos Tudományos Nagygyűlése*, Május 30 –  
Június 1, 2012, Szombathely.

## CULTURAL EMBEDDEDNESS OF LEARNING CONCEPTS

Nóra Sebestyén

Over the last decade, there have been a growing number of studies focusing on the cultural embeddedness of learning concepts [1]. These studies revealed two types of learning models: the first one is ‘virtue orientation’ which is rooted in the Confucian tenets, the second one is ‘mind orientation’ which is based on the ancient Greek philosophy. Most of the studies used these two culture-based learning models to investigate learning concepts of cultures apart from China and the US where the models were originally developed [2]. This practice, however, raises the question, whether there is a qualitatively different learning model in a country economically, politically and socially different from China and the US, additionally whether acculturation processes have an impact on the way learning is approached by immigrant pupils.

The purpose of my doctoral dissertation is to investigate the cultural embeddedness of learning, including the comparison of Hungarian, Chinese, and Chinese immigrants’ learning concepts, moreover to investigate motivational patterns related to learning, especially the roles of competition and perfectionism in the process. Additionally I attempt to address the question whether acculturation processes influence the way Chinese immigrant children approach learning.

We have conducted more studies to address the questions above, and there is ongoing research to gain better understanding of these issues. The results of the studies show that

- Hungarian learning concept differs from the American and Chinese models and is referred to as ‘pragmatic orientation’ because of its strong association with instrumental motivation [3].
- Chinese primary school children studying in Hungary can be characterized by closed social network; language and length of residence were the main factors that had an important influence on the social network composition in relation to nationality [4].
- Chinese immigrant primary school children’s conceptualization of learning and competition differs from the Hungarian and even their Chinese peers’ conceptualization [5].

This paper aims to present these results in an integrated framework, which might contribute to culturally sensitive pedagogy.

## REFERENCES

1. Li, J: U.S. and Chinese Cultural Beliefs About Learning.  
JOURNAL OF EDUCATIONAL PSYCHOLOGY, 95. 2. sz.: 258–267 (2003)
2. Van Egmond, M. C.: Mind ind and Virtue: A Cross-Cultural Analysis of Beliefs about Learning.  
Doctoral thesis. Bremen International Graduate School of Social Sciences, Bremen. (2011)
3. Sebestyén, N.: Successful schooling as a way for immigrants to become successful citizens: Hungarian and Chinese concepts of learning,  
In P. Cunningham & N. Fretwell (eds.) *Europe's Future: Citizenship in a Changing World*. London: CiCe, pp. 559 - 568. (2011)
4. Sebestyén, N.: A személyes kapcsolatháló elemző módszer (EGONET) alkalmazása akkulturációs vizsgálatokban.  
*A Magyar Pszichológiai Társaság Jubileumi XX. Országos Nagygyűlése*. Május 25-27, 2011, Budapest, pp 96-97
5. Sebestyén, N.: A tanulás és versengés fogalomkörének asszociációs módszerrel történő vizsgálata Magyarországon tanuló kínai általános iskolás diákok körében.  
*Magyar Pszichológiai Társaság XXI. Országos Tudományos Nagygyűlése*, Május 30 – Június 1, 2012, Szombathely

## A KULTURÁLIS TUDÁS SZEREPE A SZOCIÁLIS KATEGORIZÁCIÓBAN

Oláh Katalin, Elekes Fruzsina, Bródy Gábor\* és Király Ildikó

A korai társas kategorizáció témakörében végzett kutatások szerint kisgyerekek preferenciát mutatnak azon emberek iránt, akik saját anyanyelvüket beszélnek. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a közösen osztott kulturális tudás szerepet játszik a kategorizáció folyamatában.

Kísérletünkben azt vizsgáltuk, hogy kétéves gyerekek a kulturális tudás egyéb jelzései alapján is (eszközhasználat konvencionális) hasonló reprezentációkat alakítanak-e ki a szociális csoportokról, illetve hogy a kulturális csoporttagsággal kapcsolatos információt felhasználják-e szelekciós kritériumként a tudáselsajátítás során. A vizsgálat első részében a gyerekek három videót láttak, melyen egy férfi modell három különböző eszközselekvést mutat be, mely vagy minden esetben tökéletesen konvencionális vagy nem konvencionális, az adott kultúra keretein belül szokatlan volt. Az ezután következő első teszt során tekintetkövetéses módszerrel azt vizsgáltuk, hogy a gyerekek nagyobb valószínűséggel társítanak-e egy idegen nyelvet a modellhez vagy egy számukra ismeretlen személyhez a kísérleti csoporttól függően. A második teszt háromutánzásos helyzetből állt.

Azt találtuk, hogy a gyerekek az idegen nyelvet a konvencionális csoportban az ismeretlen személyhez, míg a nem konvencionális csoportban a modellhez kötötték. Az utánzási hajlandóságban ugyanakkor nem találtunk különbséget a két csoport között. Az eredmények arra utalnak, hogy a kétéves gyerekek valóban érzékenyek a kulturális csoportok hatáira, de ebben az életkorban még nem szelektálnak információforrások között csoporttagság alapján.

\*ELTE Pszichológiai Intézet

## **THE ROLE OF CULTURALLY SHARED KNOWLEDGE IN THE PROCESS OF SOCIAL CATEGORIZATION**

Katalin Oláh, Fruzsina Elekes, Gábor Bródy\*, Ildikó Király

According to recent findings in research on early social categorization, young children prefer people belonging to the same linguistic group, which suggests a role of culturally shared knowledge in the process of social categorization.

In this experiment, we tested whether 2-year-old children attend to other cues (conventionality of tool-use) of cultural group-membership as well and whether they use this information to select between potential sources of information. Children were first familiarized with a series of videos in which a model demonstrated either conventional or non-conventional tool use. After this we tested whether children differentially associate a foreign language to the model or to a stranger based on the kind of tool use he had previously exhibited. Finally children participated in three imitation tasks.

We found that children associated the foreign language to the model if he had demonstrated non-conventional tool use and to the stranger in the other case. However, we found no differences in their willingness to imitate. Our results suggest that 2-year-old children are sensitive to the boundaries of cultural groups, but they do not yet selectively learn from others based on cultural group membership. We propose that different factors of social learning gain different significance during development.

\*ELTE Pszichológiai Intézet

## **A VIZUÁLIS ELTÉRÉSI NEGATIVITÁS MEGJELENÉSÉNEK ÉS EZEK KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA EGYSZERŰ INGERSAJÁTSÁGOK ESETÉN**

Sulykos István, Czigler István

Az eltérési negativitás (EN) eseményhez kötött potenciál (EKP) komponens a környezeti ingerlésből kivont szekvenciális szabály mentális reprezentációjának megsértésére adott jellegzetes agyi elektromos válasz. Korábbi tanulmányok sikeresen azonosították a különféle egyszerű vizuális sajátságokban bekövetkező eltérésekre megjelenő ENt (vEN). A tanulmány célja ezen kapcsolatok feltérképezése több sajátságpár esetén. A változásdetektorok működése függetlennek tekinthető, amennyiben egyszerre több sajátság mentén bekövetkező devianciára adott válasz megegyezik az egyszerű devianciákra adott válaszok összegével (additív válasz). Az additív modelltől eltérő, szuper-, vagy szub-additív válaszok esetén azonban interaktív kapcsolatot feltételezünk.

Az ingerek az alsó látótérfelelen jelentek meg a kakukktojás paradigmának megfelelően, míg a felső látótérfelelen a feladatmező volt. A deviáns ingerek a sztenderdektől a sajátságpárok egyikében, vagy mindkét sajátságban különböztek. A három sajátságpárt az irány, téri frekvencia, mozgás sajátság-hármas lehetséges kombinációi adták. Az ingerek az irány - téri frekvencia kombináció esetén mozdulatlanok maradtak, míg a másik kettő kombinációban rotáló mozgást végeztek. A három sajátságpár három elkülönülő kísérletben került tesztelésre.

Az elektrofiziológiai eredmények szub-additív választ mutattak irány és téri frekvencia dupla devianciára, míg ezen sajátságokra válasz additív választ kaptunk, amennyiben a másik dimenzió mozgás-irány volt. Összehasonlítva a vENt mind irány, mind téri frekvencia deviánsokra, eltérő skalpeloszlásokat kapunk mozgó és álló ingerek esetén, melyet vélhetően a források elérő elhelyekedését mutatja ugyanarra a sajátságra. Az eredmények mintázata alapján levonható a következtetés, mely szerint a vEN mögött álló generátorok lokalizációja és működése feltételezhetően illeszkedik az idegrendszer ventrális és dorzális felosztásához.



## **THE RELATIONSHIPS OF VISUAL MISMATCH NEGATIVITY GENERATORS INVESTIGATED BY SINGLE STIMULUS DIMENSIONS**

István Sulykos, István Czigler

Visual mismatch negativity (vMMN) is an electrophysiological index of automatic brain response to events deviating in sequential regularities extracted from environmental stimulation. It is well established that vMMN emerges to deviation in single stimulus features. However the relationships among the vMMN generators respond to various single deviant features have been still unclear. Theories of independent, modular mechanisms suppose that vMMN signal is aggregated to multiple deviants. This is because the deviant-related response was formed by independent brain electrical activity to the single deviations. Contrarily, interactive processes would result in super- or sub-additive responses. The aim of this series of studies was to compare the effects of two separate deviant features with the joint effect of the two features.

VMMN-related stimuli were presented at the lower half of the visual field according to the oddball paradigm. Differences between the deviants and standards were either in two features or one of the two features. These feature-pairs were provided by the combinations within a feature set consisted of orientation, spatial frequency and movement deviants. In the orientation-spatial frequency combination, stimuli were stationary, while in the other two, the stimuli moved. Task-relevant stimuli delivered at the upper half field.

Electrophysiological data showed sub-additive brain response to double deviants of orientation and spatial frequency. Contrarily, the processing of these properties was additive if the other dimension was movement direction. The scalp distribution of vMMN to orientation and spatial frequency deviants were different by comparing stationary stimuli with moving objects. Consequently, presumably another brain region processes the deviant events in case of moving objects. The pattern of the results can be interpreted as evidence for the existence of different brain sources of the vMMN corresponding to the ventral -dorsal subdivision of the visual system.

# ÉLVEZETES VIDEOJÁTÉK VERSENY CSÖKKENTETTE A KORTIZOL SZINTJÉT FIATAL FELNŐTT FÉRFIAK ESETÉBEN

Nagy Tamás, Kovács Krisztina Judit\*, Polyák Ágnes\*, Harmat László\*\*,

Bárdos György\*\*\*, Fülöp Márta

Habár Selye stressz elmélete megkülönböztette egymástól a pozitív és negatív stresszt – mint eustresszt és distresszt – az előbbi vizsgálatával a 20. században csak elenyésző mértékben foglalkoztak. Mindazonáltal Selye feltételezte, hogy az érzelmek irányultságának nincs hatása a hormonális reakciókra, és a stressz minden fajtától kortizol növekedést várt. Ezen elképzeléssel szemben Frankenhauser beszámolt olyan stresszorokról, amelyek másfajta hormonműködést idéztek elő. Kutatásai alapján azok a laboratóriumi stresszorok, amelyek azonos izgalmi szint mellett magasabb szubjektív kontrollal és pozitív hangulattal jártak, a kortizol szint csökkenését okozták. Jelen kutatás célja az volt, hogy eustresszt idézzünk elő egy erősen kompetitív ám élvezetes játékhelyzet kialakításával. Közben mértük a kortizol szintjét és a versenyhelyzet objektív jellemzőit, valamint pszichológiai változókat. Feltételeztük, hogy a kortizol szintje csökkenni fog.

Fiatal felnőtt férfiak ( $N = 40$ ,  $M_{\text{életkor}} = 21,7$  év) versenyeztek pénzjutalomért egy előre kiválasztott páros videojáték helyzetben. Pszichológiai (kellemesség, flow, versengő attitűdök), hormonális (kortizol szint) és kardiovaszkuláris (pulzus, szívritmus variabilitás) változókat mértünk. Azt találtuk, hogy az alkalmazott helyzet megfelelt az eustressz kritériumainak, tehát a résztvevők fokozott fiziológiai arousalt és pozitív affektivitást mutattak. Elvárásainknak megfelelően a kortizol szint szignifikánsan csökkent a helyzet hatására, továbbá a játék fordulatosága összefüggött a kortizol csökkenésével. A regresszió elemzés szerint minél intenzívebb volt a versengés, annál jobban csökkent a kortizol szintje. Ez az eredmény ellentmond a klasszikus stressz elméletnek, mert az eustresszt átélő résztvevőkben más kortizol reakciót találtunk, mint ami a distresszt jellemzi. A kapott eredmények alátámasztására egy meta-analízist is bemutatunk, amelyben 15 hasonló elrendezésű tanulmány kvantitatív elemzését végeztük el.

\* MTA Kísérleti Orvostudományi intézet, Endokrin Neurobiológiai Kutatócsoport, Molekuláris Neuroendokrinológiai Laboratórium

\*\* SOTE Magatartástudományi Intézet, Pszichofiziológiai és Kronobiológiai Kutatócsoport

\*\*\* ELTE Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Intézet, Sporttudományi és Egészségfejlesztési Intézet

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Frankenhauser, M: A psychobiological framework for research on human stress and coping. THE PLENUM SERIES ON STRESS AND COPING, 101–116 (1986)
2. Frankenhauser, M, Lundberg, U, Forsman, L: Dissociation between sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal responses to an achievement situation characterized by high controllability: comparison between type A and type B males and females. BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, 10(2): 79–91 (1980)
3. Selye, H: THE STRESS OF LIFE, Columbus: McGraw-Hill (1970)
4. Selye, H: Confusion and controversy in the stress field JOURNAL OF HUMAN STRESS, 1(2): 37–44 (1975)

# JOYFUL FACE-TO-FACE VIDEO GAMING COMPETITION REDUCES CORTISOL LEVELS IN YOUNG ADULT MEN

Tamás Nagy, Krisztina Judit Kovács \*, Ágnes Polyák \*, László Harmat \*\*,  
György Bárdos \*\*\*, Márta Fülöp

Although Selye's stress theory distinguished positive and negative stress (or eustress and distress), 20<sup>th</sup> century research almost exclusively focused on the latter. Nevertheless Selye supposed that affect direction has no role in the hormonal reactions, and in any kind of stress cortisol upsurge is imperative. Despite this concept, Frankenhaeuser reported that not all stressors elicit the same endocrinal changes. According to their studies, those laboratory stressors which could be characterized by high subjective control and positive mood caused cortisol decreases even when physiological arousal was the same. The aim of the present study was to create non-physical eustress using a highly competitive but otherwise joyful situation while measuring cortisol change, and contrast the change with situational characteristics and psychological variables. We expected decreasing cortisol levels. Pairs of young adult males ( $N = 40$ ,  $M_{age} = 21.7$  yrs) competed in a previously selected 30 min face-to-face video game while psychological (valence, flow, and competitive attitudes), endocrinal (salivary cortisol), and cardiovascular (heart rate and heart rate variability) variables were assessed. Monetary reward was used as incentive. We found that the situation fulfilled the criteria for eustress, as it caused elevated physiological arousal and positive affectivity in participants. In line with the expectations salivary cortisol significantly decreased, moreover, regression analysis revealed that cortisol decrease depended on the intensity of the competition: the more intense the competition was, the large cortisol decrease became. The results challenge the classic view on stress, as eustress caused different hormonal reaction than distress. To support this finding, a meta-analytic study was conducted including 15 studies with similar design.

\* MTA Kísérleti Orvostudományi intézet, Endokrin Neurobiológiai Kutatócsoport, Molekuláris Neuroendokrinológiai Laboratórium

\*\* SOTE Magatartástudományi Intézet, Pszichofiziológiai és Kronobiológiai Kutatócsoport

\*\*\* ELTE Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Intézet, Sporttudományi és Egészségfejlesztési Intézet

## REFERENCES

1. Frankenhaeuser, M: A psychobiological framework for research on human stress and coping. THE PLENUM SERIES ON STRESS AND COPING, 101–116 (1986)
2. Frankenhaeuser, M, Lundberg, U, Forsman, L: Dissociation between sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal responses to an achievement situation characterized by high controllability: comparison between type A and type B males and females. BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, 10(2): 79–91 (1980)
3. Selye, H: THE STRESS OF LIFE. Columbus: McGraw-Hill. (1970)
4. Selye, H: Confusion and controversy in the stress field JOURNAL OF HUMAN STRESS, 1(2): 37–44 (1975)

## ENYHE KOGNITÍV ZAVARRA JELLEMZŐ FUNKCIONÁLIS AGYI HÁLÓZATOK LONGITUDINÁLIS VIZSGÁLATA

Tóth Brigitta\*\*\*, File Bálint\*\*\*\*, Kardos Zsófia\*\*\*, Boha Roland\*, Hidasi Zoltán\*\*\*,

Gaál Zsófia Anna\*, Molnár Márk \*\*\*\*\*

A kiemelkedően emlékezet zavarral járó un. amnesztikus enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment- MCI) fokozott kockázatot jelent az Alzheimer kór kialakulására. Jelen longitudinális vizsgálat amnesztikus MCI-vel diagnosztizált betegek (61.1 year; SD: 4.8) és idős kontroll (64.7 year; SD: 4.1) személyek két alkalommal rögzített EEG adatait hasonlította össze. A vizsgálat célja az MCI ben jellemző kognitív deficit progressziójával összefüggésbe hozható agyi területeken belüli-közötti funkcionális kapcsolatok vizsgálata volt. Az EEG adatok két alkalommal egymást követően egy év elteltével csukott és nyitott szemmel nyugalmi állapotban kerültek rögzítésre. A funkcionális agyi hálózatokat a fázis szinkronizáció mérésének módszere alapján öt frekvencia tartományban vizsgálatuk (delta, theta, alpha, beta, és gamma). A teljes hálózaton belül hierarchikus klaszterelemzési eljárással funkcionális alhálózatok – modulok – kerültek azonosításra. A modulokon belül és között jellemző összekapcsoltság mértéke került összehasonlításra a csoportok és a vizsgálati kondíciók között. Az idős kontrol személyekhez képest az MCI betegek esetében csökkent mértékű szinkronizáció volt kimutatható a frontális és parietális régiókban. A funkcionális kapcsolatok modularitásának mértéke és az azonosítható modulok száma megkülönböztette a klinikai és kontrol csoportot. A betegcsoportra jellemző funkcionális alhálózatok közötti kapcsolatok gyengülése, a távoli agyi területek közötti kommunikáció csökkenésére utal. Az agyi területek közötti kapcsolatok gyengülése egy év elteltével kifejezettebbé vált az MCI betegek esetében. Vizsgálatunk eredményei megerősítették az agyi területek összekapcsoltságának gyengülése jellemző olyan neuropszichiátriai zavar esetében mint az MCI, amely feltételezhetően prediktív a deficit prognózisára vonatkozóan is.

\* MTA TTK KPI

\*\*ELTE PPK Kognitív tanszék

\*\*\* SOTE Pszichiátriai és pszichoterápiás klinika

\*\*\*\*ELTE PPK Pszichofiziológiai központ

\*\*\*\*\*PPKE ITK

## LONGITUDINAL STUDY OF RESTING STATE FUNCTIONAL NETWORK CHARACTERISTICS IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Brigitta Tóth\*\*\*, Bálint File\*\*\*\*, Zsófia Kardos\*\*\*, Roland Boha\*, Zoltán Hidasi\*\*\*,  
Zsófia Anna Gaál\*, Márk Molnár\*\*\*\*

Mild cognitive impairment (MCI) may precede the onset of the symptoms of Alzheimer disease. This longitudinal study of resting EEGs compared patients with MCI and healthy elderly controls at two times of testing over a one year period. The study aimed at investigating the role of functional connectivity between and within different brain regions with regard to the progression of cognitive deficit in MCI. EEG data of elderly (64.7 year; SD: 4.1) adults and patients with the diagnosis of amnesic subtype of MCI (61.1 year; SD: 4.8) were recorded in two sessions during eyes closed and open resting condition. Functional brain networks were investigated based on the measurement of phase synchronization (phase lag index) in five frequency bands (delta, theta, alpha, beta, and gamma). Within the functional brain network sub networks (modules) were identified by hierarchical clustering algorithm. Level of within (zi) and between (participation coefficients) modular connectivity was compared between groups and conditions. MCI patients showed decreased level of synchronization in the frontal, parietal and temporal brain areas compared to elderly adults. Number of functional modules and overall modular strength exclusively in parietal brain regions distinguished between control and patient group. Level of connectivity between modules in the MCI patient group was decreased compared to the elderly, indicating loss of communication between functional brain regions. This difference was more pronounced one year later. Complex network analysis revealed decreased levels of connectivity of MCI patients. Our results confirm that the functional disconnection between distant brain areas is a characteristic feature for memory related neuropsychiatric disorders, such as MCI, and may prove to be predictive in terms of the progression of this condition.

\*Institute of Cognitive Neuroscience and Psychology Research Centre for Natural Sciences Hungarian Academy of Sciences

\*\*Department of Cognitive Science, Eötvös Loránd University

\*\*\*Clinic of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Health Sciences, Semmelweis University

\*\*\*\*Center of Psychophysiology, Department of Pedagogy and Psychology, Eötvös Loránd University

\*\*\*\*\*Faculty of Information technology, Pázmány Péter Catholic University

## Program

Időpont: 2012. szeptember 18-20.

Helyszín: MTA Mátraházai Akadémiai Üdülő

### 2012. szeptember 18.

11:00 *Köszöntő* (Hajós György, SZKI igazgató)

*Levezető elnök: Soós Tibor*

11:10 Soltész Amália (SZKI): Multifunkciós ojtásos csillag kopolimerek előállítása és felhasználása

11:25 Kasza György (SZKI): Lineáris és hiperelágazásos funkciós polimerek szintézise

11:40 Osváth Zsófia (SZKI): Poli(N-izopropil-akrilamid) alapú hibrid polimerek és gélek

11:55 Szabó Ákos (SZKI): Poliizobutilén és poli(poli(etilén-glikol)-metakrilát) alapú amfifil makromolekulák előállítása

12:10 Domonkos Celesztina (MFI):  $\beta$ -karbolin származékok szérumfehérje kötődésének vizsgálata

12:25 Tóth Katalin (MFI): Klozapin vérszint alakulása a CYP3A státusz függvényében

12:40 Magda Balázs (MFI): Valproát és metabolitjai vérszintjének meghatározása HPLC-MS/MS technikával

12:55 Kékesi Orsolya Sára (MFI): A gliális gamma-amino vajsav csökkenti a neuronális hiperaktivációt

*Ebéd (12.00-15.00)*

*Levezető elnök: Benéné Visy Júlia*

14:10 Pál Ildikó (MFI): Neuronális és gliális eredetű folyamatok szerepe az idegi sejtek aktivitásfüggő optikai jelében patkány hippocampusz szeletben

14:25 Szabó Mónika (MFI): Összehasonlító gyógyszer-transzporter interakció vizsgálatok humán és patkány hepatocitákon, valamint HepaRG sejteken

14:40 Berkes Barbara (SZKI): Biciklusos terpének előállítása

14:55 Horváth Dániel Vajk (SZKI): Fázistranszfer-katalizátorok előállítása organokatalízis segítségével

15:10 Dobi Zoltán (SZKI): Aldol reakciók feszült gyűrűs vegyületekkel

15:25 Fegyverneki Dániel (SZKI): Borán katalizált hidroszililezési reakciók és borán katalizált Mukaiyama-aldol reakció

15:40 Horváth Gergő (SZKI): Dinamika és funkció a humán epesav-kötő fehérjében

15:55 Mizsei Réka (SZKI): Dinamikus NMR-mérések tiokarbamidok konformációs átalakulásának meghatározására

*16:10 Szünet*

*Levezető elnök: Vinkler Péter*

16:25 Holczbauer Tamás (SZKI): A drotaverin sók kristályos fázisainak átszabása

16:40 Tóth Eszter (SZKI): Humán plazma glikoproteinek izolálása és tömegspektrometriás vizsgálata

16:55 Erdei Zsuzsa (MFI): Az ABCG2 fehérje szerepe humán pluripotens őssejtek stressz elleni védekezésében

17:10 Szabó Kornélia (MFI): Humán pluripotens őssejt eredetű szívizomsejtek előállítása szívizom progenitor sejtekből

17:25 Vőfély Gergő (MFI): Humán pluripotens őssejtek létrehozása és jellemzése

17:40 Farkas Mária (AKI): A  $\gamma$ -valerolakton és a levulinsav-etilészter reakciókinetikai kutatása

17:55 Zügner Gábor (AKI): Az éghajlatváltozás és a légkör kémiájának kapcsolatáról

*Vacsora (18.00-20.00)*

## **2012. szeptember 19.**

*Levezető elnök: Nyulászi László*

8:30 Nyeste Antal (MFI): A Shadoo overexpresszió hatása a PrP<sup>Δ</sup>CR által okozott antibiotikum érzékenységre

8:45 Tóth Eszter (MFI): A Shadoo és a Prion fehérje sejtmagi lokalizációja és transzportja

9:00 Bobály Balázs (SZKI): Fordított fázisú kromatográfiás töltetek összehasonlítása proteinek izolálására

9:15 Hessz Dóra (MFI): Nukleotidok meghatározása fluoreszcens szenzorral

9:30 Koszarska Magdalena (MFI): 1-es és 2-es típusú izocitrát dehidrogenáz mutációk akut myeloid leukémiában

9:45 Hegyi Zoltán (MFI): Az ABCG4 és ABCG1 fehérjék dimerizációjának és funkcionális kölcsönhatásának vizsgálata

10:00 Török György (MFI): ABC transzporterek expressziós mintázata humán pluripotens őssejtekből történő májirányú differenciáció során

10:15 Sarankó Hajnalka (MFI): A Q141K polimorfizmus ABCG2 multidrog transzporter szerkezetére kifejtett hatásának vizsgálata

10:30 Varga Karolina (MFI): A PMCA4x/b expressziójának vizsgálata differenciáltatott MCF-7 emlőtumor sejtvonalon

10:45 *Szünet*

*Levezető elnök: Pajkossy Tamás*

11:00 Szabó Tamás (AKI): Ezüsttartalmú polimer mikrorészecskék előállítása algagátló festékekhez

11:15 Firkala Tamás (AKI): Felületerősített Raman-térképezés alkalmazása kvantitatív analitikai módszerként

11:30 Kék Ildikó (AKI): Hordozóra merőlegesen növesztett- és felületmódosított szénnanocső alapú szuperkondenzátorok

11:45 Fazekas Péter (AKI): Klórbenzol lebontása termikus rádiófrekvenciás plazmában

12:00 Hegyessy András (AKI): A Wacker-reakció vizsgálata  $\text{TiO}_2$  hordozós  $\text{Pd/V}_2\text{O}_5$  katalizátorokon

12:15 Szijjártóné Majrik Katalin (AKI): Metanol fotokatalitikus reformálása átmeneti fémekkel módosított  $\text{TiO}_2$  katalizátorokon

12:30 Szijjártó Gábor (AKI): Az etanol reformálás során alkalmazott  $\text{Ni/MgAl}_2\text{O}_4$  alapú katalizátorok aktív helyei

*Ebéd (12.00-14.00)*

*Levezető elnök: Nyulászi László*

13:45 Fekete Anna (EI): Tks5/FISH állványfehérje EGF-függő tirozin-foszforilációja és membrán-transzlokációja

14:00 Hirmondó Rita (EI): In vivo enzimológia: a dUTPáz hatékonyság fiziológiás hatása mikobaktériumban



14:15 Szabó Judit Eszter (EI): Csereviszony a kooperativitás és a specificitás között a dUTPáz szupercsaládban

14:30 Pomozi Viola (EI): Az ABCC6 transzporter fehérje in vitro és in vivo vizsgálata

14:45 Kádár Veronika (EI): Staphylococcus aureus fág dUTPáz szabályozó szerepe a patogenitási szigetek kifejeződése során

15:00 Tóth Szilárd (EI): Multidrog rezisztens tumorsejteket célzottan elpusztító vegyületek keresése és tesztelése in vitro sejtvonalakon

15:15 Füredi András (EI): Multidrog rezisztencia: velünk vagy ellenünk? Tumormodellek, rákos őssejtek és az MDR-szelektív molekulák

15:30 Scheer Ildikó (EI): Uracilos DNS a teljes átalakulással fejlődő rovarokban

*15:45 Szünet*

*Levezető elnök: Pajkossy Tamás*

16:00 Agócs Emil (MFA): Nanokristályos vékonyrétegek dielektromos függvényének vizsgálata spektroszkópiai ellipszometriával

16:15 Szívós János (MFA): Vékonyrétegek közvetlen nanomintázása és nanoméretű maszk létrehozása UV lézerrel

16:30 Fogarassy Zsolt (MFA): Ni rétegek növesztése zafír hordozón

16:45 Magda Gábor (MFA): Krisztallográfiaailag orientált grafén élek vizsgálata pásztázó alagútmikroszkóppal

17:00 Patkó Dániel (MFA): Rácscsatolt interferometrián alapuló optikai bioszenzor jelölésmentes vizsgálatokhoz

17:15 Badari Andrea (AKI): Hordozós Ni<sub>2</sub>P katalizátorok előállítása, jellemzése és vizsgálata n-propil-amin hidrokonzverziós reakciójában

17:30 Sebestyén Zoltán (AKI): Fás- és lágyszárú biomassa minták összetételének és szerkezetének változása gőzrobbantás hatására

17:45 Harnos Szabolcs (AKI): Biomassa eredetű karbonsavak szelektív katalitikus hidrogénezése alkoholokká

*Vacsora (18.00-20.00)*

## 2012. szeptember 20.

*Levezető elnök: Pokol György*

8:30 Bálint Szabolcs (MFI): A röntgen-diffrakció lehetséges alkalmazásai – a nem-szokványos alkalmazások

8:45 Gubán Dorottya (AKI): CO-toleráns anód elektrokatalizátor fejlesztése polimer elektrolit membrán (PEM) tüzelőanyag-cellához

9:00 Molnár Kinga (AKI): A szerkezet és a tulajdonságok közötti kapcsolat rezponzív poliuretán elasztomerekben

9:15 Pataki Piroska (AKI): A kölcsönhatások szerepe termoplasztikus polimer/lignin keverékek tulajdonságainak meghatározásában

9:30 Kolacsek Orsolya (MFI): DNS transzpozonokon alapuló génbeviteli eljárások humán sejtekben

9:45 Pálmai Marcell (MFI): Bifunkciós szilika nanorészecskék előállítása és jellemzése

10:00 Söptei Balázs (MFI): Fluoreszcens arany klaszterek és fehérjék kölcsönhatásai

10:15 Szabó Péter (Pannon Egyetem): H atom és O<sub>2</sub> reakciójának kinetikája és dinamikája az alapállapotú és elektron gerjesztett potenciálfelületen

*10:30 Szünet*

*Levezető elnök: Pokol György*

10:45 Boros Zoltán (BME): Sztereoszelektív enzimkatalizált reakciók folytonos, átfolyásos rendszerekben

11:00 Könczöl László (BME): Egy érdekes  $\eta^2 - H_2$  difoszfino-borán komplex

11:15 Homlok Renáta (BME): Klórtartalmú szerves vegyületek sugárzásos lebontása szennyvízben

11:30 Szilvási Tibor (BME): Nagy térkitöltésű csoportok katalitikus hatása a Suzuki-reakcióban

*Levezető elnök: Molnár Márk*

11:45 Büki Noémi (KPI): Akkulturáció és versengés – egy elővizsgálat eredményei

12:00 Tóth Emília (KPI): Pathológiás és fiziológiás hálózatok kapcsolatainak vizsgálata kortikális kiváltott válaszelemzéssel

12:15 Garami Linda (KPI): A szabályos és szabálytalan hangsúly mintázat szerepe a korai nyelvi feldolgozás során

12:30 Kecskés-Kovács Krisztina (KPI): A vEN háttérében álló folyamatok érzékenysége magasabb szintű szerveződési formákra

12:45 Fiáth Richárd (KPI): Talamokortikális dinamika vizsgálata sok-kontaktusú elektronikus mélység szabályozós elektródával

*Ebéd (12.00-14.00)*

14:00 Horváth Domonkos (KPI): Akusztikus és talamikus elektromos ingerlés által kiváltott potenciálok interakciói macska hallókérgén

14:15 Pressing Zsuzsanna (KPI): A strukturált versenyek és a versengési motiváció lehetséges szerepe a tehetség kibontakoztatásában – pilot vizsgálat

14:30 Elekes Fruzsina (KPI): A modell hozzáértésének és oszténzív kommunikációjának integrált hatása az utánzásra

14:45 Horváth Kata (KPI): A kikérdezési módszerek hatása az emlékezetre gyermekkorban

15:00 Kővágó Pál (KPI): A szociális identitás vizsgálata narratív pszichológiai eszközökkel

15:15 Sebestyén Nóra (KPI): Tanulásmodellek kulturális beágyazottsága

15:30 Oláh Katalin (KPI): A kulturális tudás szerepe a szociális kategorizációban

15:45 *Szünet*

16:00 Sulykos István (KPI): A vizuális eltérési negativitás megjelenésének és ezek kapcsolatának vizsgálata egyszerű ingersajátóságok esetén

16:15 Nagy Tamás (KPI): Élvezetes videojáték verseny csökkentette a kortizol szintjét fiatal felnőtt férfiak esetében

16:30 Tóth Brigitta (KPI): Enyhe kognitív zavarra jellemző funkcionális agyi hálózatok longitudinális vizsgálata

16:45 **Zárszó (Csépe Valéria, az MTA főtitkárhelyettese)**

16:55 *Chemical Singers koncert*

## Elnökök

### **Benéné Visy Júlia**

MTA TTK MFI, Biokémiai Farmakológiai Osztály, osztályvezető

[visy.julia@ttk.mta.hu](mailto:visy.julia@ttk.mta.hu)

### **Molnár Márk**

MTA TTK KPI, tudományos igazgatóhelyettes

[molnar.mark@ttk.mta.hu](mailto:molnar.mark@ttk.mta.hu)

### **Nyulászi László**

BME Szeretlen és Analitikai Kémia Tanszék, tanszékvezető, egyetemi tanár

[nyulaszi@mail.bme.hu](mailto:nyulaszi@mail.bme.hu)

### **Pajkossy Tamás**

MTA TTK AKI, tudományos tanácsadó

[pajkossy.tamas@ttk.mta.hu](mailto:pajkossy.tamas@ttk.mta.hu)

### **Pokol György**

BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, dékán, egyetemi tanár

[pokol@mail.bme.hu](mailto:pokol@mail.bme.hu)

### **Soós Tibor**

MTA TTK SZKI, Organokatalízis és Szupramolekuláris Kémiai Osztály, osztályvezető

[soos.tibor@ttk.mta.hu](mailto:soos.tibor@ttk.mta.hu)

### **Vinkler Péter**

MTA TTK, emeritus professzor

[vinkler.peter@ttk.mta.hu](mailto:vinkler.peter@ttk.mta.hu)

## Résztvevők

Andrikovics Hajnalka	Orbán Tamás
Apáti Ágota	Pajkossy Tamás
Barthos Róbert	Pálinkás Gábor
Benéné Visy Júlia	Pappné Borsos Éva
Benussi Silvio Antonio	Pilbáth Aranka
Bereczki Gábor	Pokol György
Bozi János	Riedl Zsuzsanna
Czigler István	Sávolyi Krisztina
Cserepes Mihály	Siegl Zoltán
Fitos Ilona	Soós Tibor
Gyergyák Hella	Szabó Ervin
Hajós György	Szabó Pál
Homolya László	Szakács Gergely
Illés Ádám	Szeri Flóra
Jemnitz Katalin	Szigyártó Imola
Kardos György	Takács Daniella
Kardos Julianna	Tompos András
Kollár Márton	Tóth Ágnes
Kruppai Zsuzsanna	Tóth Rita Csilla
Lámfalusi Ferenc	Tóth Viola Róza
Lendvay György	Váradí András
Márton Gergely	Vető Borbála
May Zoltán	Vinkler Péter
Mehdi Hasan	Volosin Márta
Molnár Márk	Welker Ervin
Monostory Katalin	
Nagy Nóra	
Németh Krisztina	
Nyitrai Gabriella	
Nyulászi László	

## Rövidítések jegyzéke

### MTA TTK

Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont  
Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences

### MTA TTK AKI

MTA Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémiai Intézet  
Institute of Materials and Environmental Chemistry, Research Centre for Natural Sciences,  
Hungarian Academy of Sciences

### MTA TTK EI

MTA Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézet  
Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of  
Sciences

### MTA TTK KPI

MTA Természettudományi Kutatóközpont Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézet  
Institute of Cognitive Neuroscience and Psychology, Research Centre for Natural Sciences,  
Hungarian Academy of Sciences

### MTA TTK MFI

MTA Természettudományi Kutatóközpont Molekuláris Farmakológiai Intézet  
Institute of Molecular Pharmacology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian  
Academy of Sciences

### MTA TTK MFA

MTA Természettudományi Kutatóközpont Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet  
Institute of Technical Physics and Materials Science, Research Centre for Natural Sciences,  
Hungarian Academy of Sciences

MTA TTK SZKI

MTA Természettudományi Kutatóközpont Szerves Kémiai Intézet

Institute of Organic Chemistry, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences

BME

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Budapest University of Technology and Economics

ELTE

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Eötvös Loránd University

SE

Semmelweis Egyetem

Semmelweis University

