

# Kalmodulin és az ér-reaktivitásban fontos eNOS és MLCK enzimek kölcsönhatásának szabályozása szfingolipid mediátorokkal



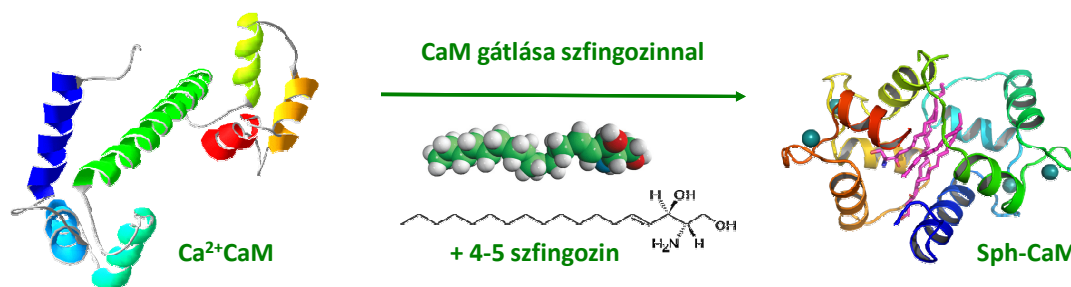
**Benyó Zoltán**  
Semmelweis Egyetem  
Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet



**Liliom Károly**  
MTA Természettudományi Kutatóközpont  
Enzimológiai Intézet

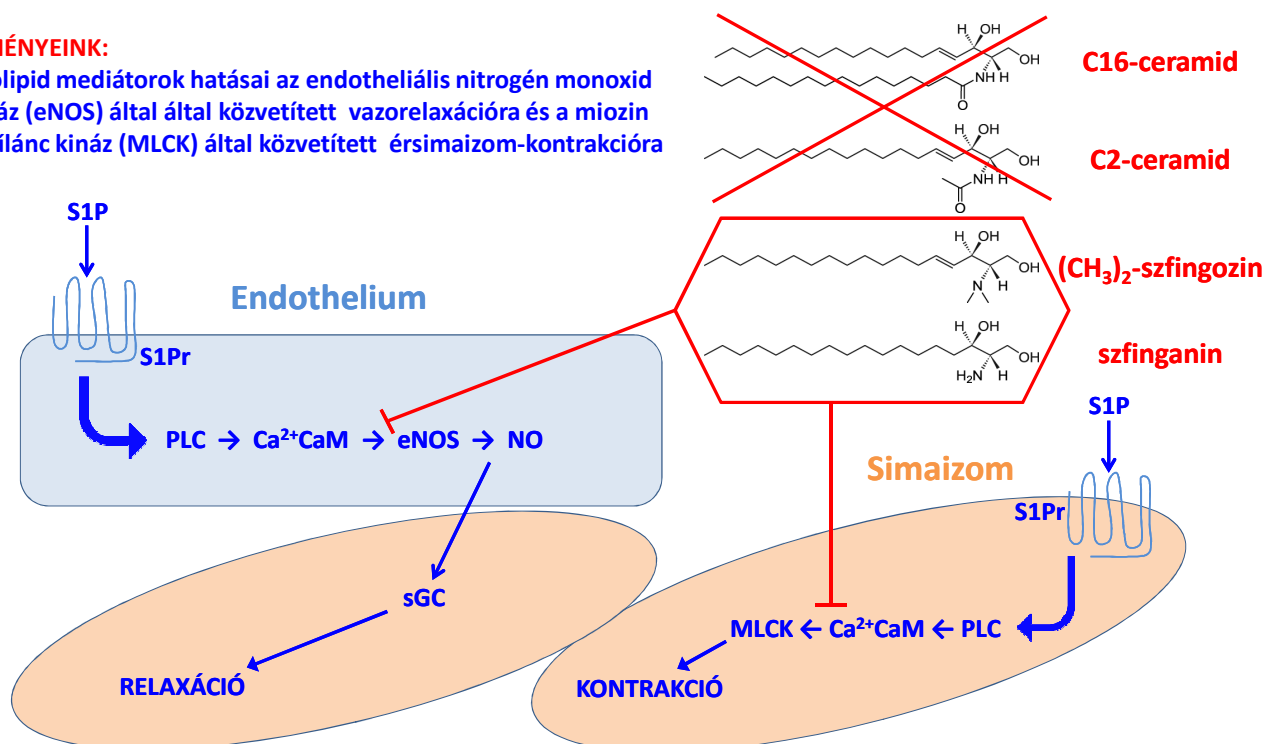
Munkacsoportunk elsősorban a vérkeringési rendszer élettani folyamatait és azoknak kórállapotokban történő elváltozásait kutatja. Transzgenikus egérmockok segítségével törekszünk az erek jelátviteli folyamataiban szerepet játszó molekulák élettani és kóreléttani funkcióit azonosítani. Egyik kiemelt kutatási irányunk a lizofoszfolipid mediátorok érhathásainak, azok molekuláris mechanizmusainak tisztázása. Új kutatási projektünk a „Szfingolipid mediátorok érhathásai”, mely szorosan kapcsolódik a jelen pályázat tematikájához, azzal a különbséggel, hogy míg az OTKA projekt elsősorban a szfingozin-1-foszfát sejt felszíni receptorain keresztül kifejtett érhathásokat vizsgálja, addig a MedInProt pályázatban az intracelluláris támadáspontú szfingolipid mediátorok vizsgálatát végezzük.

Fő kutatási területünk a korábban elsődleges hírvivőként számon tartott lizofoszfolipid mediátorok (lizofoszfátid, ceramid, szfingozin (Sph), szfingozin-1-foszfát (S1P) és szfingozil-foszforilkolin (SPC)) intracelluláris hatásainak azonosítása. Az S1P és az SPC által kiváltott receptor-független intracelluláris kalcium jelek vizsgálata során azonosítottuk az SPC-t, mint a kalmodulin (CaM) endogén gátló szerét – eddig fiziológiás körülmények között ható intracelluláris gátló molekula nem volt ismert. Megmutattuk, hogy a szfingozin is képes a kalmodulinhoz kötődni és gátolni annak aktivitását. *in vitro* CD- és fluoreszcencia spektroszkópiai, izotermális titrációs kalorimetriai és kvarckristály-mikromérleg kötődési kísérleteken túl sikeresen meghatároztuk Sph-CaM a komplex kristályszerkezetét.



## EREDMÉNYEINK:

Szfingolipid mediátorok hatásai az endotheliális nitrogén monoxid szintetáz (eNOS) által közvetített vazorelaxációra és a miozin könnyűlánc kináz (MLCK) által közvetített érsimaizom-kontrakcióra



A kutatócsoportok tematikai és metodikai szinergizmusa segítségével analizáltuk a CaM szfingozin-általi *in vitro* felismert gátlásának *in vivo* relevanciáját és vizsgáljuk az élettanilag jelentős rokon szfingolipid vegyületek hatását az értónus szabályozására. A MedInProt pályázatunk keretében megmutattuk, hogy a szfingozin *ex vivo* aorta-szegmenseken is gátolja az eNOS kalmodulin-függő aktivitását. *In vitro* kísérleteinkben a szfingozin, szfinganin és dimetil-szfingozin gátolta az MLCK aktivitását, míg a C2-, C8- és C16-ceramid hatástalannak mutatkozott. További kísérleteinkben a szfinganin és dimetil-szfingozin érhathásait fogjuk vizsgálni.