

Sóti, C., Vermes, Á., Haystead, T.A.J. and Csermely, P. (2003) Comparative analysis of the ATP-binding sites of Hsp90 by nucleotide affinity cleavage: A distinct nucleotide specificity of the C-terminal ATP-binding site. *Eur. J. Biochem.*, 270: 2421–2428 (letöltés itt)

A 90 kDa-os HŐSOKK FEHÉRJE SOKRÉTÚ SZEREPE A SEJTFOLYAMATOKBAN

Sóti Csaba és Csermely Péter
Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet

Előzmények

A fenti, 2003-ban közölt munkát [1] 15 éves kutatás előzte meg munkacsoporthunkban. 1988 végén, egy kontrollkísérletben derült ki az az igen váratlan eredmény, hogy a 90 kDa-os hőszokk fehérje (Hsp90) nemcsak az inzulin receptor hatására foszforilálódik, hanem önmagát is foszforilálja. Az autofoszforiláció furcsa karakterisztikát mutatott, kalcium ionok igen erősen aktiválták, és a foszforilációhoz szükséges ATP koncentráció a (szub)millimólos koncentráció tartományba esett a kinázoknál megszokott mikromólos koncentrációk helyett. A Hsp90 ATP-kötését már a kezdeti cikkben is más módszerekkel, így a kovalensen kötött radioaktív ATP jelöléssel is igazoltuk [2].

A Hsp90-ről a kilencvenes évek elején vált nyilvánvalóvá, hogy nemcsak a szteroidreceptorok érésében játszik fontos szerepet, hanem egy molekuláris chaperon (dajkafehérje). A Hsp90 chaperon hatásáról egy német munkacsoport által közölt első megfigyelések arra az eredményre vezettek, hogy a Hsp90 ATP-független chaperon hatással rendelkezik [3]. E megfigyelések kapcsán kb. tíz éves vita bontakozott ki az „ATP-hívők” (a mi munkacsoporthunk) és az „ATP-tagadók” (a többiek...) között. A vita során bemutattuk a Hsp90 ATP-függő konformációváltozásait [4], valamint a vele rokon endoplazmatikus retikulum-beli homológ fehérje, a Grp94 autofoszforilációját [5].

Az ATP-hitvita tényleges oka az ATP-kötés és ATP-függő funkciók szokatlanul magas ATP koncentrációt igénylő, speciális helyzete volt. Mai ismereteink fényében a Hsp90 igen magas ATP koncentráció igénye egy külön, fiziológias szabályozási mechanizmust tesz lehetővé, hiszen a fehérje aktivitása pont a stressz körülményei között fiziológiásan lecsökkenő ATP koncentráció tartományban csökken le, ellentétben a szokványos protein kinázok aktivitásával, amelyek aktivitását a fiziológias ATP koncentráció változások nem limitálják. Az ATP-kötést vitató munkák (pl. [6]) rendre olyan módszereket alkalmaztak az ATP-kötés kimutatására, amelyeket a protein kinázok mikromólos affinitású ATP-kötésére optimalizáltak, és amelyek a Hsp90 által igényelt millimólos ATP koncentrációk esetén alkalmatlanok voltak a kötés kimutatására.

Az ATP-vitát a Hsp90-ATP komplex 1997-ben közölt röntgendiffrakciós képe döntötte el [7], amely megmutatta, hogy a fehérje N-terminálisán elhelyezkedő ATP-kötőhely egy nagyon specifikus, a kinázok szokványos ATP-kötőhelyétől lényegesen különböző szerkezetű, csak nagyobb ATP koncentrációknál telíthető kötőhely. A Hsp90 N-terminális ATP kötőhelye elleni első specifikus gátlószer, a benzokinon antibiotikum geldanamycin [8] felfedezése újabb izgalmas fordulatot hozott a Hsp90 történetében és az élettudományokban. A geldanamycin specifikusan és hatékonyan gátolta a *v-src* tirozin-kináz aktivitását és az általa létrehozott malignus transzformációt [8]. Később kiderült, hogy a geldanamycin sok más tirozin-, illetve szerin/treonin-kináz és jónéhány ligandfüggő transzkripciós faktor funkciókiesését és proteaszómális degradációját okozza, mely a szteroid receptorok érésével kapcsolatos korai felismerések mechanizmusára is rávilágított [9]. A geldanamycin-Hsp90 komplex kristályosítása [10] és további mechanisztikus kísérletek nyomán fény derült arra, hogy a Hsp90 (ma már) több száz, az eukarióta sejt jelátviteli folyamataiban szereplő számos doménből álló, flexibilis és magában nem stabil szerkezetű enzim konformációját ATP-függően stabilizálja. A Hsp90 specifikus chaperon aktivitását úgy különböztetik meg a molekuláris chaperonok általános, denaturált fehérjék felé mutatott aktivitásától, hogy a szubsztrátokat „kliens”-eknek nevezik. A kliensek folyamatosan

növekvő, naprakész listája a Picard laboratórium honlapján érhető el: (www.picard.ch/downloads/Hsp90interactors.pdf). A listán leginkább a növekedési jelpályák kinázai dúsulnak fel, és ez a tény egy sor ígéretes, klinikai kipróbálás alatt álló rákellenes szer kifejlesztéséhez vezetett [11]. A Hsp90-nel és más chaperonokkal kapcsolatos terápiás lehetőségeket egy sokat idézett cikkünkben foglaltuk össze [12].

A cikk közvetlen előzményei és megszületése

A Hsp90 ATP-kötésének története azonban nem ér itt véget. Korai eredményeink alapján azt prediktáltuk, hogy a Hsp90 ATP-kötőhelye a fehérje C-terminálisán helyezkedik el [2, 4]. Az N-terminális ATP kötőhely kristályosításának idején végzett kísérleteink alapján továbbra is arra következtettünk, hogy a Hsp90 két, egymással kooperáló nukleotidkötőhellyel rendelkezik [13]. Ezen a vonalon tovább dolgozva, a 2003-as *Eur. J. Biochem.* cikkünk közvetlen előzményeként munkacsoportunknak [14] (Len Neckers NIH-beli munkacsoportjával párhuzamosan [15]) sikerült bizonyítania, hogy a Hsp90 nemcsak az N-terminális, hanem a C-terminális részén is rendelkezik egy ATP kötőhellyel. A munka során sikerült meghatározni a C-terminális ATP-kötéshez szükséges motívumot, feltártuk a két kötőhely kooperatív viszonyát és a C-terminális kötőhely specifikus gátlásával a Hsp90 és chaperon komplexek megváltozását [14].

A Hsp90 N- és C-terminális nukleotidkötése egyaránt különleges. Eredményeinket a konvencionális, nagy affinitású ATP kötőhelyek kimutatásával szemben olyan módszerek kombinációjával kaptuk, melyek az alacsony, millimólos tartományban is megbízhatóan működnek, a nukleotid nincs módosítva (így szterikus gátlás nem lép fel) és/vagy helyspecifikus információt nyújtanak. Módszereinket a *Biokémia* 2003-as évfolyamában foglaltuk össze [16]. Mivel a C-terminális kötőhely funkciója ismeretlen volt, ezért a megfelelő módszerek birtokában nekiláttunk, hogy jellemezzük a két kötőhely nukleotid specificitását. Az *Eur. J. Biochem.*-ben közölt fenti tanulmányunk [1] legfőbb üzenete, hogy az adenin (és citidin) nukleotidokra specifikus N-terminális kötőhellyel szemben a

C-terminális domén egyaránt képes a purin (ATP és GTP) valamint pirimidin (UTP és CTP) nukleotidokat befogadni, valamint sokkal jobban tolerálja az aromás gyűrű szubsztitúcióját.

A Hsp90-nel kapcsolatos kutatások folytatása

A C-terminális kötőhely nagy „toleranciája” nagy fejtörést okozott a Hsp90 közösségnek a kötőhely valós funkcióját illetően. Nemzetközi kollaborációban sejtes modellen még ebben az évben kimutattuk, hogy a C-terminális kötőhely gátlása meggátolja a Hsp90 kliens szteroidreceptorok (nevezetesen az androgén és a glukokortikoid receptor) aktivációját, és azok proteaszomális degradációját okozza [17]. Ez az eredmény másokkal egyetemben a C-terminális kötőhely kliensek érésében és funkciójában betöltött szerepéről hozzájárult az újabb generációs Hsp90 inhibitorok fejlesztéséhez [18].

A C-terminális nukleotidkötés jelentőségének megértésére tett további erőfeszítéseink sikertelennek bizonyultak. Sőt, a kötőhely fiziológias funkcióját a mai napig nem sikerült feltárni. A Hsp90-nel kapcsolatos kutatásaink azonban tovább folytak. Emlős sejtmoddellben azt a meglepő felfedezést tettük, hogy a Hsp90 ATP-függő funkciója szükséges a sejt struktúrális architektúrájának és integritásának fenntartásához [19]. Ezen eredményünk két évvel megelőzte azt a rendszerbiológiai megfigyelést, miszerint a Hsp90 az élesztő egyik legtöbb interakcióval rendelkező fehérjéje, a proteom több mint 20%-ával létesít kapcsolatot [20]. Greg Blatch-csel kollaborálva jellemeztük a Hsp90 és a Hop ko-chaperon kölcsönhatását [21]. Peter Piper csoportjával együttműködésben pedig megfigyeltük, hogy heterológ élesztő modellben külön-külön kifejezve a humán Hsp90 alfa és béta izoformáját az alfa izoforma jobban támogatta bizonyos kliensek funkcióját és kevésbé volt érzékeny az N-terminális ATP antagonistá letális hatására [22]. Ez a tanulmány az elsők között igazolta a Hsp90 izoformáinak eltérő élettani funkcióját, megvilágítva a stresszek és a daganatképződés során tapasztalható alfa izoforma túltermelődés jelentőségét és egy izoforma specifikus inhibitor terápia hasznát.

Szerteágazó kutatásaink a hálózatok és az öregedéstudomány irányába

A Hsp90 (és a hőszokkfehérjék) sokrétű interakciói inspirációt jelentettek a sejtes fehérje-fehérje kölcsönhatási és jelátviteli, majd később az egyéb hálózatok szerveződésének megértése irányába. Az egyik önálló kutatási irány chaperonokkal kapcsolatos megfigyelései feltárták a Hsp90 és más stresszfehérjék integráló, illetve kreatív, új funkciókat bekapcsoló szerepét a sejtek stresszválaszában [23-25].

A Hsp90 és a hőszokkválasz fehérje homeosztázisban betöltött központi szervező és védelmező szerepe a stresszek, stresszválaszok és az élettartam kapcsolatát vizsgáló hipotézisekre és kísérletekre sarkallt minket. A témában több összefoglalót írtunk [26-28] és modellt készítettünk [29]. Főbb eredményeink különféle modelleken leírják az immunserkentő cink hőszokkválaszt aktiváló [30], a degeneratív betegségekben és az öregedés során megjelenő oxidatív stressz és denaturált fehérjék hőszokkválaszt és sejtosztódást illetve stressz-toleranciát gátló hatását [31, 32].

Visszatérés a Hsp90-hez

Ezenközben a Hsp90 funkciójáról és a fehérje homeosztázisban betöltött szerepéről is gyarapodott a tudásunk [33], azonban - a daganatok kivételével - a Hsp90 öregedésben és különféle betegségekben játszott preventív és protektív funkciója jórészt tisztázatlan. Ezek a területek különösen fontosak lehetnek, hiszen a Hsp90 esszenciális fehérje, és központi szerepet játszik a hőszokkválasz szabályozásában. Ez újra felébresztette a Hsp90 iránti kíváncsiságunkat. Hamar Péterrel együttműködésben a toxikus és iszkémiás vesekárosodás megelőzésének lehetőségeit tanulmányozva azt találtuk, hogy a hormetikus lipopoliszacharid kezelés protektív hatásában kulcsszerepet játszik a Hsp90 LPS jelátvitelt facilitáló és hőszokk választ aktiváló működése [34]. Ezt a protektív hatást a C-terminális nukleotid kötőhely inhibitor novobiocin felfüggesztette.

Ez felveti a megfelelő Hsp90 funkció/kapacitás vesevédő szerepét, valamint azt is, hogy a Hsp90 inhibitorok alkalmazásánál érdemes lehet a vesefunkciót monitorozni.

Egy hosszútávú projektünkben a hősokkválasz és a metabolikus stressz (pl. az élettartamot megnyújtó eddigi leghatékonyabb beavatkozás, a kalória-csökkentés) kapcsolatát vizsgáltuk [28], és a véletlen révén botlottunk újra a Hsp90-be. Az egész onnan indult, hogy igazoltuk, hogy az első élettartamnövelő kismolekula, a resveratrol emlős sejtekben aktiválja a hősokkválaszt [35]. Ezen tovább haladva kezdeti (nem közölt) eredményeink azt mutatták, hogy a resveratrol és célpontja, a metabolikus stresszre aktiválódó szirtuin (SIRT1) deacetiláz túltermelése a HSF1 aktivációja révén növeli meg a *Caenorhabditis elegans* fonálférgék élettartamát. David Gems ezt az eredményünket látva egy EU6-os projekt találkozáson megosztotta a szirtuin túltermelő törzsek genetikai hátterével kapcsolatos kételyeit. Ennek folyamányaként széleskörű nemzetközi együttműködésben igazoltuk, hogy a szirtuin túltermelés nem hosszabbítja meg a gerinctelen modellorganizusok élettartamát [36]. Közben publikálták a SIRT1 HSF1 aktiváló szerepét [37], azonban ezt különféle sejtmodelleken sem RNS interferenciával, sem SIRT1 génkiütött és túltermelő transzgen egerekből származó embrionális fibroblasztokon nem tudtuk megerősíteni (Nguyen M.T. és Sőtí C., nem közölt eredmények). A SIRT1 zsírszöveti anyagcserében játszott kulcsszerepét közölték NIH 3T3-L1 preadipocitákban [38]. Újabb meglepetésünkre, 3T3-L1 fibroblasztokban és differenciálódott adipocitákban nem sikerült SIRT1 fehérjét kimutatnunk (Nguyen M.T. és Sőtí C., nem közölt eredmények). Ezzel szemben megfigyeltük, hogy a Hsp90 N- és C-terminális ATP-kötőhelyének gátlása egyaránt gátolta az adipocita differenciációt [39]. A jelenség hátterében a zsírszöveti mesterregulátor peroxiszóma proliferátor aktivált receptor γ -t (PPAR γ) mint új Hsp90 klienst azonosítottuk. Kimutattuk, hogy átmeneti proteotoxikus (fehérje denaturáló) stresszek a Hsp90 kapacitás átmeneti csökkentése révén a PPAR γ funkciókieséséhez vezetnek és a stressz idejére reverzibilisen leállítják az adipogenezist. Ez a tanulmány azért volt különösen izgalmas, mert

példát hozott a Hsp90 sejtdifferenciációban játszott szerepére és stressz-függő szabályozó szerepére, valamint kapcsolatot tárt fel a fehérje homeosztázis és az élettartam meghatározásában fontos zsírszöveti működés között, és szerkesztői méltatást is kapott [40].

Perspektívák

Ugyan a Hsp90 biológiájáról egyre többet tudunk, gerinctelen modell organizmusok élettartamának meghatározásában betöltött funkciója ismeretlen. Jelenleg zajló vizsgálatainkból úgy tűnik, hogy a Hsp90 kapacitás csökkentése az életkortól függően, részben a FOXO ortológ DAF-16 transzkripciós faktor kompartmentalizációja révén modulálja a *C. elegans* élettartamát (Somogyvári M., Gecse E. és Sóti C., revízió alatt). Egy másik izgalmas kérdés, hogy vajon a Hsp90 kiterjedt klientúrájának szerveződésében szerepet játszik-e valamilyen rendezőelv, mely lehetőséget nyújtana a Hsp90-függő biológiai funkciók Hsp90 kapacitás általi moduláris szabályozására. Ezt a potenciálisan mind az öregedésre, mind a daganatbiológiára ható mechanizmust bioinformatikai-hálózatos és kísérletes módszerek kombinációjával kívánjuk felderíteni.

Irodalomjegyzék

- [1] Sóti, C., Vermes, Á., Haystead, T.A.J., Csermely, P. (2003) Comparative analysis of the ATP-binding sites of Hsp90 by nucleotide affinity cleavage: A distinct nucleotide specificity of the C-terminal ATP-binding site. *Eur J Biochem*, **270**: 2421-2428.
- [2] Csermely, P., Kahn, C.R. (1991) The 90-kDa heat shock protein (hsp-90) possesses an ATP binding site and autophosphorylating activity. *J Biol Chem*, **266**: 4943-4950.
- [3] Wiech, H., Buchner, J., Zimmermann, R., Jakob, U. (1992) Hsp90 chaperones protein folding in vitro. *Nature*, **358**: 169-170.
- [4] Csermely, P., Kajtár, J., Hollósi, M., Jalsovszky, G., Holly, S., Kahn, C.R., Gergely, P. Jr., Sóti, Cs., Mihály, K., Somogyi, J. (1993) ATP induces a conformational change of the 90-kDa heat shock protein (hsp90). *J Biol Chem*, **268**: 1901-1907.

- [5] Csermely, P., Miyata, Y., Schnaider, T., Yahara, I. (1995) Autophosphorylation of grp94 (endoplasmic reticulum chaperone). *J Biol Chem*, **270**: 6381-6388.
- [6] Jakob, U., Scheibel, T., Bose, S., Reinstein, J., Buchner, J. (1996) Assessment of the ATP binding properties of Hsp90. *J Biol Chem*, **271**: 10035-10041.
- [7] Prodromou, C., Roe, S.M., O'Brien, R., Ladbury, J.E., Piper, P.W., Pearl, L.H. (1997) Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone. *Cell*, **90**: 65-75.
- [8] Whitesell, L., Mimnaugh, E.G., De Costa, B., Myers, C.E., Neckers, L.M. (1994) Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **91**: 8324-8328.
- [9] Pratt, W.B., Toft, D.O. (2003) Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Exp Biol Med (Maywood)*, **228**: 111-33.
- [10] Stebbins, C.E., Russo, A.A., Schneider, C., Rosen, N., Hartl, F.U., Pavletich, N.P. (1997) Crystal structure of an Hsp90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent. *Cell*, **89**: 239-50.
- [11] Neckers, L., Workman, P. (2012) Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? *Clin Cancer Res*, **18**: 64-76.
- [12] Sőti, C., Nagy, E., Giricz, Z., Vigh, L., Csermely, P., Ferdinandy, P. (2005) Heat shock proteins as emerging therapeutic targets. *Br J Pharmacol*, **146**: 769-780.
- [13] Sőti, C., Csermely, P. (1998) Characterization of the nucleotide binding properties of the 90 kDa heat shock protein (hsp90). *J Biosci*, **23**: 347-352
- [14] Sőti, C., Rácz, A., Csermely, P. (2002) A nucleotide-dependent molecular switch controls ATP binding at the C-terminal domain of Hsp90: N-terminal nucleotide binding unmasks a C-terminal binding pocket. *J Biol Chem*, **277**: 7066-7075.

- [15] Marcu, M.G., Chadli, A., Bouhouche, I., Catelli, M., Neckers, L.M. (2000) The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone. *J Biol Chem*, **275**: 37181-37186.
- [16] Sőti, C., Csermely P. (2003) Alacsony affinitású, nem konvencionális ligandkötőhelyek megközelítése nem tradícionális módszerekkel: a Hsp90 ATP kötőhelyeinek analízise. *Biokémia*, **27**: 2-7.
- [17] Rosenhagen, M.C., Sőti, C., Schmidt, U., Wochnik, G.M., Hartl, F.U., Holsboer, F., Young, J.C., Rein, T. (2003) The heat shock protein 90-targeting drug cisplatin selectively inhibits steroid receptor activation. *Mol Endocrinol*, **17**: 1991-2001.
- [18] Garg, G., Khandelwal, A., Blagg, B.S. (2016) Anticancer inhibitors of Hsp90 function: beyond the usual suspects. *Adv Cancer Res*, **129**: 51-88.
- [19] Sreedhar, A.S., Mihály, K., Pató, B., Schnaider, T., Steták, A., Kis-Petik, K., Fidy, J., Simonics, T., Maraz, A., Csermely, P. (2003) Hsp90 inhibition accelerates cell lysis. Anti-Hsp90 ribozyme reveals a complex mechanism of Hsp90 inhibitors involving both superoxide- and Hsp90-dependent events. *J Biol Chem*, **278**: 35231-40.
- [20] Zhao, R., Davey, M., Hsu, Y.C., Kaplanek, P., Tong, A., Parsons, A.B., Krogan, N., Cagney, G., Mai, D., Greenblatt, J., Boone, C., Emili, A., Houry, W.A. (2005) Navigating the chaperone network: an integrative map of physical and genetic interactions mediated by the hsp90 chaperone. *Cell*, **120**: 715-27.
- [21] Daniel, S., Bradley, G., Longshaw, V.M., Sőti, C., Csermely, P., Blatch, G.L. (2008) Nuclear translocation of the phosphoprotein Hop (Hsp70/Hsp90 organizing protein) occurs under heat shock, and its proposed nuclear localization signal is involved in Hsp90 binding. *Biochim Biophys Acta*, **1783**: 1003-1014.

- [22] Millson, S.H., Truman, A.W., Rácz, A., Hu, B., Panaretou, B., Nuttall, J., Mollapour, M., Sőti, C., Piper, P.W. (2007) Expressed as the sole Hsp90 of yeast, the alpha and beta isoforms of human Hsp90 differ with regard to their capacities for activation of certain client proteins, whereas only Hsp90beta generates sensitivity to the Hsp90 inhibitor radicicol. *FEBS J*, **274**: 4453-4463
- [23] Sőti, Cs., Pal, Cs., Papp, B., Csermely, P. (2005) Chaperones as regulatory elements of cellular networks. *Curr Op Cell Biol*, **17**: 210-215.
- [24] Mihalik, Á., Csermely, P. (2011) Heat shock partially dissociates the overlapping modules of the yeast protein-protein interaction network: a systems level model of adaptation. *PLoS Comput Biol*, **7**: e1002187.
- [25] Gyurkó, D., Sőti, C., Steták, A., Csermely, P. (2014) System level mechanisms of adaptation, learning, memory formation and evolvability: the role of chaperone and other networks. *Curr Prot Pept Sci*, **15**: 171-188.
- [26] Sőti C., Csermely P. (2003) Ageing and molecular chaperones. *Exp Gerontol*, **10**: 1037-1040.
- [27] Sőti, C., Csermely, P. (2007) Aging cellular networks: chaperones as major participants. *Exp Gerontol*, **42**: 113-119.
- [28] Dancsó, B., Spiró, Z., Arslan, M.A., Nguyen, M.T., Papp, D., Csermely, P., Sőti, C. (2010) The heat shock connection of metabolic stress and dietary restriction. *Curr Pharm Biotechnol*, **11**: 139-145.
- [29] Proctor, C.J., Sőti, C., Boys, R.J., Gillespie, C.S., Shanley, D.P., Wilkinson, D.J., Kirkwood, T.B.L. (2005) Modelling the actions of chaperones and their role in ageing. *Mech Aging Dev*, **126**: 119-131.
- [30] Putics, Á., Vödrös, D., Malavolta, M., Mocchegiani, E., Csermely, P., Sőti, C. (2008) Zinc supplementation boosts the stress response in the elderly: Hsp70 status is linked to zinc availability in peripheral lymphocytes. *Exp Gerontol*, **43**: 452-461.

- [31] Spiró, Z., Arslan, M.A., Somogyvári, M., Nguyen, M.T., Smolders, A., Dancsó, B., Németh, N., Elek, Z., Braeckman, B., Csermely, P., Sőti, C. (2012) RNA interference links oxidative stress to the inhibition of heat stress adaptation. *Antiox Redox Signal*, **17**: 890–901.
- [32] Arslan, M.A., Chikina, M., Csermely, P., Soti, C. (2012) Misfolded proteins inhibit proliferation and promote stress-induced death in SV40-transformed mammalian cells. *FASEB J*, **26**: 766-777.
- [33] Taipale, M., Jarosz, D.F., Lindquist, S. (2010) HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **11**: 515-28.
- [34] Kaucsár, T., Bodor, C., Godó, M., Szalay, C., Révész, C., Németh, Z., Mózes, M., Szénási, G., Rosivall, L., Sőti, C., Hamar, P. (2014) LPS-induced delayed preconditioning is mediated by Hsp90 and involves the heat shock response in mouse kidney. *PLoS One*, **9**: e92004.
- [35] Putics, Á., Végh, E.M., Csermely, P, Sőti, C. (2008) Resveratrol induces the heat shock response and protects human cells from severe heat stress. *Antiox Redox Signaling*, **10**: 65-75.
- [36] Burnett, C., Valentini, S., Cabreiro, F., Goss, M., Somogyvári, M., Piper, M.D., Hoddinott, M., Stutphin, G.L., Leko, V., McElwee, J.J., Vazquez-Manrique, R.P., Orfila, A.-M., Ackerman, D., Au, C., Vinti, G., Riesen, M., Howard, K., Neri, K., Bedalov, A., Kaeberlein, M., Sőti, C., Partridge, L., Gems, D. (2011) Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. *Nature*, **477**: 482-485.
- [37] Westerheide, S.D., Anckar, J., Stevens, S.M.Jr, Sistonen, L., Morimoto, R.I. (2009) Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science*, **323**: 1063-1066.
- [38] Picard, F., Kurtev, M., Chung, N., Topark-Ngarm, A., Senawong, T., Machado De Oliveira, R., Leid, M., McBurney, M.W., Guarente, L. (2004) Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*, **429**: 771-6.

[39] Nguyen, M. T., Csermely, P., Sőti, C. (2013) Hsp90 chaperones PPAR γ and regulates differentiation and survival of 3T3-L1 adipocytes. *Cell Death Diff*, **20**: 1654-1663.

[40] Cuaranta-Monroy I, Nagy L. (2013) PPAR γ needs a helping hand to make fat. *Cell Death Diff*, **20**:1599-600.



Sőti Csaba Budapesten született 1970-ben. A Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani Intézetének docense, az MTA doktora (2014). Érdeklődési területe a stressz, öregedés és tanulás, ezen belül az adaptív válaszok és a korai minták kialakulása és biológiai hatásai. 2008-ban Magyarországon másodikként alapított *C. elegans* laboratóriumot és tanítványaival számos módszert honosított meg. 55 tudományos közlemény és könyvfejezet szerzője, melyek független idézettsége ~3300, h-indexe 25. Tudományos eredményeit teljes egészében itthon végzett munkával érte el. Öt tudományos folyóirat, köztük a „Mechanisms of Ageing and Development” és a „Scientific Reports” szerkesztője. Témavezetőként négy megszerzett és egy folyamatban levő PhD fokozat, öt MSc szakdolgozat, valamint tizenhat diákköri díj részese. Fontosabb elismerései: MBKE Ifjúsági Előadói Díj (2002), Richter Gedeon díj (2003), az MTA Bolyai ösztöndíja (2003-2006, 2007-2010), Merit díj (2012, 2014, 2016), Huzella Tivadar díj és emlékérem (2014).



Csermely Péter 1958-ban született, a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani Intézetének professzora, mestertanár. A Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja és az Academia Europaea tagja. Jelenlegi kutatási területe a komplex rendszerek adaptációjával és a hálózatokkal kapcsolatos (<http://linkgroup.hu>). Eddig 15 könyve (köztük a *Stresszfehérjék* és a *Rejtett hálózatok ereje*) és több mint 250 tudományos cikke jelent meg, amelyek független Web-of-Science idézettsége 8000 feletti. 1995 óta számos hazai és nemzetközi tehetséggondozó mozgalmat indított el. 2006-tól tíz éven át a Nemzeti Tehetségsegítő Tanács (<http://tehetseg.hu>) alapító elnöke, 2012 és 2020 között az Európai Tehetségsegítő Tanács (<http://echa.info>) elnöke. 2015-től jelenleg már több mint 50 országra kiterjedő tehetséggondozó hálózatot hozott létre. 2008 és 2010 között a köztársasági elnök által felkért Bölcsék Tanácsa tagja volt. Több hazai és nemzetközi kitüntetésnek, így a Magyar Örökség-díjnak és az EU Descartes-díjának a birtokosa. Ashoka, Fogarty, Howard Hughes, Rockefeller és Templeton Awardee/Fellow.