



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

Glutation: sejthaláltól a detoxifikációig

Tézisfüzet

Szerző: Hajdinák Péter
Témavezető: Dr. Szarka András

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék
Molekuláris Biológia és Biokémia Laboratórium

Budapest, 2020

Irodalmi háttér

A glutation

A glutation (GSH) egy glutaminsavból, ciszteiből és glicinből álló nukleofil tripeptid, amely a legtöbb aerob élőlényben megtalálható. A molekulának fontos szerepe jut a biokémiában: részt vesz többek között a sejtek fiziológiás folyamatai során keletkező reaktív oxigénvegyületek (ROS) eliminálásában, az endogén elektrofil vegyületekkel és xenobiotikumokkal szembeni védekezésben, és a redox jelátvitelben is. Az említett szerteágazó funkcióinak köszönhetően a legfontosabb nem-fehérje tiolként tartják számon a glutationt, és emlős-, valamint növényi sejtekben is millimólos koncentrációkban található meg¹.

A molekula különlegessége, hogy a glutaminsav a γ -karboxil csoportjával kapcsolódik a cisztein aminocsoportjához, amely így eltér a fehérjék szokványos peptidkötésétől. Ennek oka feltételezhetően az, hogy a sejtek így meg tudják védeni a glutationt az intracelluláris aminopeptidázoktól, mivel az egyetlen enzim, amely az említett kötést hasítani tudja a γ -glutamil transzpeptidáz².

A glutation biokémiai szempontból legfontosabb része a cisztein tiol csoportja, amely deprotonációt követően nukleofil tioláttá (GS^-) alakul, és kovalens kötést alakít ki egy elektrofilrel vagy elektront ad át egy redukálható molekulának. Az elektron leadását követően keletkező reaktív glutation intermedier egy másik ugyanilyen molekulával diszulfid hidat képezve dimert alkot, amelyet oxidált glutationnak (GSSG), vagy glutation-diszulfidnak nevezünk³.

Különböző oxidatív stresszek hatására a glutation mennyisége, redox státusza és sejtorganelumok közötti megoszlása is megváltozhat, így ezek jó biomarkerei számos folyamatnak, és precíz mérésük segítheti azok jobb megértését.

¹ Noctor, Graham et al. 2012. "Glutathione in Plants: An Integrated Overview." *Plant, Cell and Environment* 35(2): 454–84.

² Lu, Shelly C. 2013. "Glutathione Synthesis." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1830(5): 3143–53.

³ Deponte, Marcel. 2013. "Glutathione Catalysis and the Reaction Mechanisms of Glutathione-Dependent Enzymes." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1830(5): 3217–66.

A ferroptózis-szerű sejthalál

A ferroptózis egy 2012-ben, emlőssejteken azonosított, vasfüggő, kaszpáz-független programozott sejthalálforma, amelynek egyedi, a többi programozott sejthalálformától eltérő morfológiai és molekuláris jellemzői vannak, valamint specifikus induktorokkal (pl.: RSL3) és inhibitorokkal (pl.: ferrostatin-1) rendelkezik. Ferroptózis a celluláris glutation erastin általi depléciójával, vagy a lipidperoxidok eliminálásban kulcsszerepet játszó glutation peroxidáz 4 (GPx4) enzim gátlásával váltható ki. Az indukció módjától függetlenül a sejthalál folyamatra fokozott ROS termelés, nagyfokú lipidperoxidáció és az intracelluláris szabad vas megemelkedése jellemző. Ezen tulajdonságainak köszönhetően a ferroptózis folyamata lipofil antioxidánsokkal (pl.: ferrostatin-1, lipoxstatin-1, α -tokoferol) és vaskelátorokkal (pl.: deferoxamin) is felfüggeszthető⁴.

Bár a ferroptózis pontos molekuláris mechanizmusa még nem ismert, lehetséges, hogy a lipidperoxidáció miatt bekövetkező membránkárosodás felelős a sejthalálért. Ezen kívül a lipid alkoxil gyökök fragmentációja révén keletkező reaktív aldehidek, mint például a 4-hidroxinonenál és az akrolein is részt vehetnek a sejthalál kiváltásában, a fehérjék karbonilálása és ezáltal funkciójuk megváltoztatása, gátlása révén⁵.

2017-ben növényeken is leírásra került egy ferroptózis-szerű sejthalál⁶. Distéfano és munkatársai *Arabidopsis thaliana* gyökérszőröket 10 percig 55°C-os hőkezelésnek vetettek alá, és azt találták, hogy a hőstressz által kiváltott sejthalál mértéke a ferroptózis inhibitor ferrostatin-1-gyel vagy ciklopiroxolammal (vaskelátor) előkezelt gyökérszőrök esetében szignifikánsan csökkent. Ugyanezen inhibitoroknak azonban nem volt hatása erősebb, 77°C-os hőstressz, H₂O₂ kezelés vagy sóstressz esetén. Nem volt hatása az inhibitoroknak a vaszkuláris differenciáció és a fejlődés során bekövetkező programozott sejthalálra sem, amelyből arra következtetnek a szerzők, hogy a közepes mértékű hőstressz által kiváltott sejthalál egyedi folyamat a növényekben.

Számos biokémiai hasonlóságot is megfigyeltek a hőstressz hatására bekövetkező sejthalál és az emlőssejtek ferroptózisa között. A sejthalált GSH depléción és nagyfokú ROS akkumuláción előzte meg. A ROS képződést a ferroptózis inhibitorok megakadályozták, a GSH depléciót

⁴ Galluzzi, Lorenzo et al. 2018. "Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018." *Cell Death and Differentiation* 25(3): 486–541.

⁵ Hirschhorn, Tal, and Brent R. Stockwell. 2019. "The Development of the Concept of Ferroptosis." *Free Radical Biology and Medicine* 133: 130–43.

⁶ Distéfano, Ayelén Mariana et al. 2017. "Heat Stress Induces Ferroptosis-like Cell Death in Plants." *Journal of Cell Biology* 216(2): 463–76.

azonban nem. Bár a szerzők lipidperoxidációt nem tudtak kimutatni, azonban nehezen oxidálódó, deuterált, többszörösen telítettlen zsírsavakkal történő előkezelés esetén a sejthalál megelőzhető volt, amiből arra következtethetünk, hogy a lipidperoxidációnak fontos szerepe van ebben a sejthalálformában. Megfigyelték továbbá, hogy a mitokondriumok a hőkezelés hatására összezsugorodtak, amely a ferroptózis egyedi morfológiai jellemzője emlőssejtekben. Ezen eredmények alapján 55°C-os hőkezelés hatására a növényekben olyan programozott sejthalál következik be, amely nagyban hasonlít a ferroptózishoz, így a szerzők ferroptózis-szerű sejthalálként hivatkoznak rá. Fontos azonban megjegyezni, hogy az irodalmi eredmények alapján úgy tűnik, hogy a növényi kaszpáz-szerű aktivitásnak fontos szerepe van ebben a sejthalál folyamatban, amely alapvető különbség a kaszpáz-független ferroptózishoz képest.

A ciklofoszfamid

A sejthalál folyamatok mellett fontos szerepet játszik a glutation a xenobioikumok, köztük a gyógyszerek biotranszformációjában is. Jó példa erre a ciklofoszfamid, amelyet már régóta, széleskörben alkalmaznak autoimmun betegségek kezelésére és kemoterápiás szerként is.

A ciklofoszfamid egy inaktív *prodrug*, amely a szervezetben, a citokróm P450 (CYP) enzimek működésére révén kerül bioaktivációra. A terápia során adagolt ciklofoszfamid 70-80%-át a hepatociták CYP enzimei 4-hidrox ciklofoszfamiddá alakítják. Fiziológias körülmények között a 4-hidrox ciklofoszfamid egy egyensúlyra vezető reakcióban, spontán módon nyíltláncú aldofoszfamiddá alakul. Ez az egyensúlyi elegy képes a hepatocitákból kidiffundálni és a keringés segítségével más sejtekhez eljutni, majd azokba diffúzióval bejutni.

Az aldofoszfamid instabil molekula és spontán módon foszforamid-mustárra és akroleinre bomlik. A foszforamid-mustár - amely egy bifunkciós DNS-alkiláló szer - lesz a terápiásan aktív metabolit. A foszforamid-mustár a DNS szálak között és a szálakon belül, valamint a DNS és fehérjék között is keresztkötéseket hoz létre. Ezek a keresztkötések akadályozzák a DNS-replikációt, amely eredményeképp apoptózis indul be a sejtekben.

A ciklofoszfamid és metabolitjainak detoxifikálására több lehetőség is kínálkozik, azonban kiemelt szerep jut a glutation-S-transzferázoknak (GST), amelyek szubsztrátjaikat glutationnal konjugálják.

A szervezetben a terápiásan aktív foszforamid-mustár mennyiségét az enzimes aktiváció és detoxifikáció sebessége, illetve ezek aránya határozza meg. A ciklofoszfamid biotranszformációjában résztvevő enzimeket kódoló gének közismerten nagyon polimorfok, ismertek csökkent, vagy teljesen hiányos és fokozott aktivitású enzimváltozatok is. Például, ha

valaki olyan allélvariánsokat hordoz, amelyek esetén a CYP-ek aktivitása fokozott és/vagy a GST-k aktivitása csökkent, akkor nagyobb mennyiségű foszforamid-mustár keletkezik és az hosszabb ideig van jelen a sejtekben. Ilyen esetben a terápia hatásossága nőhet, azonban a mellékhatások fokozott kockázatával is számolni kell. Ugyanennek a forgatókönyvnek a fordítottja is elképzelhető, amely esetében a terápia hatástalansága lehet az eredmény. Lehetséges tehát, hogy a ciklofoszfamid régóta fennálló alkalmazása során megfigyelt, mind hatásosság, mind mellékhatások tekintetében jelentős interindividuális különbségek mögött genetikai különbségek állnak⁷.

Célkitűzések

Doktori munkám egy részében a növényi ferroptózis-szerű sejthalál részletesebb megismerésével foglalkoztunk. A ferroptózis-szerű sejthalálra fokozott mértékű lipidperoxidáció jellemző, és régóta ismert, hogy a lipidperoxidok fragmentációjával reaktív karbonilvegyületek, köztük akrolein keletkezik. Korábbi kutatások eredményei azt mutatták⁸, hogy az akrolein által kiváltott sejthalál jellemzői nagyon hasonlóak a ferroptózis-szerű sejthaláléhoz, így felvetődött annak a lehetősége, hogy az akrolein mediátor szerepet játszik a folyamatban.

Kutatásaink során arra is választ kerestünk, hogy mi lehet az oka annak, hogy a különböző autoimmun betegségek miatt ciklofoszfamid terápiában részesülő páciensek nagyon eltérő mértékben reagálnak a kezelésre⁹. A biotranszformációban résztvevő enzimeket kódoló géneknek számos allélváltozata ismert, és az egyes variáns enzimek között jelentős aktivitásbeli különbségek lehetnek. Ezért felvetettük, hogy az interindividuális variabilitás hátterében genetikai különbségek állnak.

Mindkét témában kiemelt szerep jut a glutationnak, hiszen a ferroptózis-szerű sejthalálra a glutation depléciója jellemző, míg a ciklofoszfamid metabolitjai részben glutationnal konjugálva kerülnek detoxifikálásra. Ezen folyamatok tanulmányozására nagyszámú glutation minta mérésére volt szükségünk. A mintaelőkészítés során azonban a glutation kifejezetten

⁷ de Jonge, Milly E, Alwin D R Huitema, Sjoerd Rodenhuis, and Jos H Beijnen. 2005. "Clinical Pharmacokinetics of Cyclophosphamide." *Clinical Pharmacokinetics* 44(11): 1135–64.

⁸ Biswas, Md. Sanullah, and Jun'ichi Mano. 2016. "Reactive Carbonyl Species Activate Caspase-3-like Protease to Initiate Programmed Cell Death in Plants." *Plant and Cell Physiology* 57(7): 1432–42.

⁹ Pinto, Navin, Susan M Ludeman, and M Eileen Dolan. 2009. "Drug Focus: Pharmacogenetic Studies Related to Cyclophosphamide-Based Therapy." *Pharmacogenomics* 10(12): 1897–1903.

hajlamos az autooxidációra és a bomlásra¹⁰, így megvizsgáltuk, hogy ez milyen módszerekkel akadályozható meg.

A fentiek alapján célul tűztük ki:

1. Két, széles körben alkalmazott glutation meghatározására szolgáló bioanalitikai módszer összehasonlítását, és növényi szuszpenziós sejt kultúrákon való alkalmazhatóságának vizsgálatát és optimalizálását. Célunk volt továbbá egy olyan eljárás kidolgozása, amellyel az időigényes sejtorganellum izolálások során a glutation autooxidációja és bomlása megakadályozható a mintákban, hogy így pontosabb képet kaphassunk az egyes organellumok állapotáról.
2. A lipidperoxid eredetű reaktív karbonilvegyület, az akrolein által kiváltott sejthalál és a ferroptózis-szerű sejthalál esetleges kapcsolatának vizsgálatát *Arabidopsis thaliana* szuszpenziós sejt kultúrákon.
3. A ciklofoszfamid bioaktivációjában és metabolitjainak detoxifikációjában résztvevő egyes enzimek polimorfizmusainak autoimmun betegségek ciklofoszfamid terápiájára gyakorolt hatásának vizsgálatát. A ciklofoszfamid aktivált metabolitjai a vérkeringéssel jutnak el a szervezet különböző sejtjeihez, és detoxifikációjuk részben glutationnal konjugálva történik, így azt is vizsgáltuk, hogy a terápia befolyásolja-e a vér glutation szintjét.

Alkalmazott kísérleti módszerek

Növénykísérletek

- *Arabidopsis thaliana* szuszpenziós sejt kultúrák fenntartása
- Organellum izolálás *Arabidopsis thaliana* sejtekből
- Glutation meghatározás monoklórbimán (mBCl) konjugációt követő HPLC-fluoreszcens technikával (röv.: mBCl-HPLC módszer)
- Glutation meghatározás 5,5'-ditio-bis-(2-nitro-benzoészav) festéket alkalmazó glutation-reciklációs módszerrel (röv.: DTNB-GSH módszer)

¹⁰ Giustarini, Daniela et al. 2016. "Pitfalls in the Analysis of the Physiological Antioxidant Glutathione (GSH) and Its Disulfide (GSSG) in Biological Samples: An Elephant in the Room." *Journal of Chromatography B* 1019: 21–28.

- *Arabidopsis thaliana* sejtek kezelése akroleinnel és RSL3-mal, ferroptózis inhibitorokkal együtt és azok nélkül
- *Arabidopsis thaliana* sejtek életképességének meghatározása trifenil-tetrazólium-klorid redukciós próbával
- A ROS termelődésének mérése diklorofluorescein-diacetát segítségével
- A lipidperoxidáció mérése TBARS próbával
- Kaszpáz-3-szerű proteázok aktivitásának mérése fluorogén riporter csoporttal kapcsolt szintetikus tetrapeptidek segítségével

Klinikai kísérlet

- DNS izolálás különböző autoimmun kórképek miatt intravénás ciklofoszfamid kezelésben részesülő páciensek bucca sejtjeiből
- Genotipizálás allélspecifikus PCR-rel
- A vér glutation tartalmának meghatározása monoklórbimán konjugációt követő HPLC-fluoreszcens technikával
- Összefüggések keresése a ciklofoszfamid terápiára való pozitív reakció és a genotípus, valamint egyéb biológiai jellemzők között

Eredmények

Glutation meghatározási módszerek összehasonlítása és optimalizálása

Munkánk során két glutation meghatározási eljárást, a DTNB-GSH és a mBCI-HPLC módszert hasonlítottuk össze.

A DTNB-GSH módszer nagy áteresztőképességű és viszonylag olcsón kivitelezhető glutation meghatározási eljárás. Eredményeink alapján, ha lehetőség van azonnali mérésre, akkor jól alkalmazható teljes sejt homogenátumok glutation tartalmának gyors meghatározására. A módszer egyik korlátja, hogy savasítással tartósított minták esetében csak akkor alkalmazható, ha a mintákat megfelelő mértékben vizsgálati pufferrel hígítjuk, amely alacsony glutation tartalmú minták esetében nem mindig lehetséges.

A mBCI-HPLC módszer lassabban és drágábban kivitelezhető mérési eljárás. Előnye azonban, hogy a mBCI-nal konjugált glutation sötétben néhány napig stabil, ezért a minták jól tárolhatók, ha nincs lehetőség azonnali mérésre. Ki kell még emelnünk, hogy GST hozzáadásával a módszer érzékenysége jelentősen javítható, és a minták teljes GSH tartalmának konjugációja biztosítható. Eredményeink jól mutatják továbbá, hogy az időigényes (akár több óra)

organellum izolálások során mBCl hozzáadásával a minták glutation tartalmának jelentős része megvédhető az autooxidációtól és a bomlástól.

Ezek alapján azt javasoljuk, hogy növényi stresszválasz tanulmányozása esetén az organellumok glutation tartalmának meghatározása úgy történjen, hogy a sejtek feltárását követően azonnal 1 mM végkoncentrációjú mBCl-t adunk a lizátumhoz. Megfelelő mintaelőkészítést követően a mBCl-GSH fluoreszcens addukt mennyisége HPLC segítségével nagy érzékenységgel, automatizált módon meghatározható.

Az akrolein mediátor szerepének vizsgálata a ferroptózis-szerű sejthalál során

Arabidopsis thaliana sejteket ferroptózis inhibitorokkal, akrolein-kötő karnozinnal, vagy a kaszpáz inhibitor Z-VAD-FMK-val előkezelve, az akrolein kezelés hatására bekövetkező ROS termelődés és lipidperoxidáció mértéke szignifikánsan csökkenthető volt, valamint a sejtek életképessége szignifikánsan növekedett. Ezek a megfigyeléseink megerősítik a Célkitűzésekben felvetett hipotézisünket, miszerint az akrolein által kiváltott sejthalálban szerepet játszik a ferroptózis-szerű sejthalál. Ezt támogatja, hogy az ismert ferroptózis induktor, az RSL3 esetében is hasonló inhibitor profilt kaptunk, mint az akrolein esetében. Ráadásul, a karnozin RSL3 kezelés esetében is szignifikáns pozitív hatással volt a sejtek életképességére, amely arra utal, hogy az RSL3 által kiváltott, feltehetően ferroptózis-szerű sejthalálban is szerepet játszanak a reaktív karbonilvegyületek, köztük az akrolein. Saját és korábbi eredmények alapján azonban, szemben az emlőssejtek kaszpáz-független ferroptózisával, a növényi ferroptózis-szerű sejthalál valószínűleg kaszpáz-szerű proteázfüggő folyamat.

Genetikai polimorfizmusok hatásának vizsgálata autoimmun betegségek ciklofoszfamid terápiájára

Kutatásunkba különböző autoimmun kórképek miatt intravénás ciklofoszfamid (CYC) kezelésben részesülő betegeket vontunk be. Munkánk során kapcsolatot kerestünk a CYC bioaktivációjában szerepet játszó egyes CYP enzimek, valamint az aktivált metabolitok detoxifikációjában szerepet játszó egyes GST izoenzimek polimorfizmusai és a terápiára való pozitív reakció között. Eredményeink alapján azok a páciensek, akik legalább egy példányban hordozzák a csökkent aktivitású GSTP1 I105V allélt szignifikánsan magasabb arányban reagáltak a CYC kezelésre, mint a vad típusú enzimet hordozó társaik.

Tekintve, hogy a vérkeringésben a 4-hidroxiciklofoszfamid fő szállítói az eritrociták, és az eritrocitákban a GST izoformák közül szinte kizárólag a P1 fordul elő, valószínűsíthető, hogy a meggyengült detoxifikációs reakció eredményeképp nagyobb mennyiségű 4-hidroxiciklofoszfamid jut el a sejtekbe, amely a terápia hatásosságát fokozhatja. Hipotézisünket támogatja, hogy adataink alapján a CYC kezelés hatására nem változik meg szignifikánsan az eritrociták GSH tartalma, amelyből arra következtethetünk, hogy a GSH nem limitáló szubsztrátja a konjugációnak.

Tézisek

1. Kimutattuk, hogy sejtorganellum izolálás során közvetlenül a sejteltávolítást követően 1 mM végkoncentrációjú monoklórbimánt adva a homogenátumhoz jelentős mértékben gátolható a glutation mintaelőkészítés során bekövetkező autooxidációja és bomlása, így az organellumok glutation szintje és redox státusza pontosabban meghatározható. Eredményeink alapján a glutation változás arányai és tendenciái 5,5'-ditio-*bis*-(2-nitrobenzoésav) festéket alkalmazó glutation-reciklációs (DTNB-GSH módszer), valamint monoklórbimánnal való konjugációt és HPLC-fluoreszcens detektálást alkalmazó (monoklórbimán-HPLC) módszerrel is jól mérhetők, azonban a DTNB-GSH eljárással a minták mért glutation tartalma minden esetben alacsonyabb, mint a monoklórbimán-HPLC módszer segítségével [III. közlemény]. Kimutattuk továbbá, hogy biotikus és abiotikus stressz során megváltozik a glutation mennyisége, redox státusza és organellumok közötti megoszlása [III. és IV. közlemények], így ezen paraméterek jó biomarkerként szolgálnak a stresszállapotok nyomon követésére.
2. Az akrolein által kiváltott sejthalál tanulmányozása során kimutattuk, hogy ferroptózis inhibitorokkal (ferrostatin-1, α -tokoferol, glutation, és deferoxamin) előkezelve az *Arabidopsis thaliana* sejteket az akrolein citotoxikus hatása szignifikáns mértékben csökkenthető, tehát a sejthalál legalább részben a ferroptózis-szerű útvonalon megy végbe [II. közlemény].

3. Eredményeink alapján az RSL3 ferroptózis induktor növényi sejtekben is sejthalált vált ki. A beinduló sejthalálfolymatra lipidperoxidáció és a kaszpáz-3-szerű proteázok aktivációja jellemző, és a sejthalál ferrosztatin-1-gyel, liproxstatin-1-gyel, α -tokoferollal és glutationnal kivédhető. A sejtek életképességét a reaktív karbonilvegyület kötő dipeptid, a karnozin is szignifikáns mértékben javítja, amely arra utal, hogy az RSL3 által kiváltott sejthalálfolymatban ezek a vegyületek, köztük az akrolein is szerepet játszanak [II. közlemény].
4. Megállapítottuk, hogy azok az autoimmun betegség miatt ciklofoszfamid terápiában részesülő páciensek, akik legalább egy példányban hordozzák a GSTP1 I105V variáns allélt, szignifikánsan nagyobb arányban reagálnak a ciklofoszfamid kezelésre, mint a vad típusú homozigóta társaik. Eredményeink alapján a vér glutation tartalma nem limitáló szubsztátja a 4-hidroxiciklofoszfamid konjugációjának, így a variáns enzim csökkent aktivitása állhat a ciklofoszfamid terápia során megfigyelt nagyobb arányú reakció mögött [I. közlemény].

Alkalmazási lehetőségek

A glutation mennyisége és redox státusza növényekben jó biomarkere számos stressznek, például a nehézfém szennyezésnek. Eredményeinkkel hozzájárulhatunk ahhoz, hogy a glutation precíz mérésével pontosabb képet kapjunk a növények állapotáról, valamint jobban megérthessük a stresszválaszok során lejátszódó biokémiai folyamatokat.

Földünk átlaghőmérsékletének emelkedésével várhatóan egyre nagyobb szerepet fog kapni a növényekben hőstressz hatására beinduló ferroptózis-szerű sejthalál. Kimutattuk, hogy a folymatban feltehetőleg mediátor szerepet játszik az akrolein, így lehetőség nyíllhat a sejthalállal szembeni célzott védekezésre, amely a mezőgazdaság számára kiemelt jelentőséggel bírhat.

A ciklofoszfamid alkalmazása során nehézséget jelent, hogy az egyes páciensek nagyon eltérő mértékben és módon reagálhatnak a kezelésekre. Eredményeinkkel hozzájárulhatunk ahhoz, hogy a későbbiekben a terápiát személyre szabottan végezzék, így fokozva annak hatásosságát, és csökkentve a mellékhatások kockázatát.

Publikációs lista

Közlemények az értekezés témájában:

- I. Hajdinák Péter; Szabó Melinda; Kiss Emese; Veress Lili; Wunderlich Lívius; Szarka András
Genetic Polymorphism of GSTP-1 Affects Cyclophosphamide Treatment of Autoimmune Diseases.
Molecules 2020, 25, 1542;
DOI:10.3390/molecules25071542.
IF (2019): 3,267; független idézettség: 0; szerzői hányad: 55%

- II. Hajdinák Péter; Czobor Ádám; Szarka András
The potential role of acrolein in plant ferroptosis-like cell death.
PLoS One 2019, 14, e0227278;
DOI:10.1371/journal.pone.0227278.
IF (2019): 2,740; független idézettség:0; szerzői hányad: 60%

- III. Hajdinák Péter; Czobor Ádám; Lőrincz Tamás; Szarka András
The Problem of Glutathione Determination: a Comparative Study on the Measurement of Glutathione from Plant Cells.
Periodica Polytechnica Chemical Engineering 2018, 63, 1–10;
DOI:10.3311/PPch.11785.
IF (2018): 1,382; független idézettség: 3; szerzői hányad: 60%

- IV. Czobor Ádám; Hajdinák Péter; Szarka András
Rapid ascorbate response to bacterial elicitor treatment in Arabidopsis thaliana cells.
Acta Physiologiae Plantarum 2017, 39, 62;
DOI:10.1007/s11738-017-2365-1.
IF (2017): 1,708; független idézettség: 0; szerzői hányad: 40%

Poszter az értekezés témájában:

Hajdinák Péter, Czobor Ádám, Lőrincz Tamás, Szarka András

Glutation meghatározási módszerek összehasonlítása növényi szuszpenziós sejt kultúrákon

47. Membrán-transzport Konferencia 2017, Sümeg

Előadások az értekezés témájában:

Hajdinák Péter: *Az akrolein és a ferroptózis-szerű sejthalál kapcsolata*

MTA Élelmiszertudományi Tudományos Bizottság 379. Tudományos Kollokviuma, 2020, online

Hajdinák Péter: *A ciklofoszfamid biotranszformációjában kiemelt szerepet játszó citokróm P450 izoenzimek és a glutathion-S-transzferáz polimorfizmus, valamint a plazma és eritrocita glutathion szint szerepe autoimmun kórképek ciklofoszfamid terápiájának hatékonyságában*

Magyar Haemorheológiai Társaság XXV., a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság VI. Közös Kongresszusa 2018, Balatonkenese

Egyéb közlemények:

Czobor Ádám; Hajdinák Péter; Németh Bence; Piros Borbála; Németh Áron; Szarka András

Comparison of the response of alternative oxidase and uncoupling proteins to bacterial elicitor induced oxidative burst.

PLoS One 2019, 14, e0210592;

DOI:10.1371/journal.pone.0210592.

Szarka András; Hajdinák Péter; Czobor Ádám

Rapid ascorbate response to bacterial elicitor treatment in Arabidopsis thaliana cells.

Free Radical Biology and Medicine 2017, 108, S22;

DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.099.

Hajdinák Péter; Czobor Ádám

Az élelmiszercélú növények betárolásának hatása a C-vitamin tartalomra.

Élelmiszer Tudomány Technológia 2014, 68, 23–26.

Czobor Ádám; Hajdinák Péter

Harpin fehérjék a növényvédelemben.

Élelmiszer Tudomány Technológia 2014, 68, 18–22.

Egyéb előadások:

Hajdinák Péter: *A HrpW_{pto} és HrpZ_{pto} fehérjék hatása az aszkorbát metabolizmusra*

Magyar Haemorheologiai Társaság XXIII., a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság V. Közös Kongresszusa 2016, Balatonkenese

Hajdinák Péter: *Biotikus stressz hatása az aszkorbinsav bioszintézisére*

Fiatalkutatók Fóruma 2014, Budapest

Egyéb poszterek:

Czobor Ádám, Hajdinák Péter, Szarka András

Rapid ascorbate response to bacterial elicitor treatment in Arabidopsis thaliana cells

- OCC World Congress and Annual SFRR-E Conference – Metabolic Stress and Redox Regulation 2017, Berlin
- 47. Membrán-transzport Konferencia 2017, Sümeg

Hajdinák Péter, Czobor Ádám, Deák Veronika, Balogh Tibor, Szarka András

The effect of HrpW_{pto} and HrpZ_{pto} treatment on ascorbate metabolism

- XIII. Oláh György Doktori Iskola PhD Konferencia 2016, Budapest
- International Conference for Plant Mitochondrial Biology 2015, Wrocław
- 12th International Conference on Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Plants: from model systems to field, 2015, Verona