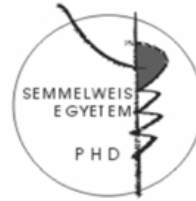


*Az endoplazmás retikulum redox rendszerei és a metabolikus szindróma*

Doktori tézisek

**Dr. Czegle Ibolya Anett**

Semmelweis Egyetem  
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Bánhegyi Gábor

Hivatalos bírálók: Dr. Szűcs Nikolett  
Dr. Jemnitz Katalin

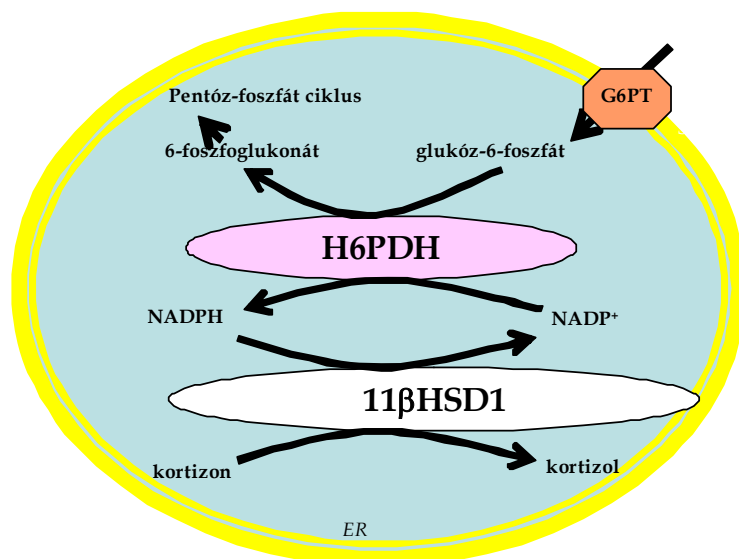
Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Enyedi Péter  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tretter László  
Dr. Lów Péter

Budapest  
2007.

## Bevezetés

A metabolikus szindróma inzulinrezisztenciával, obezitással, hipertóniával, diszlipidémiával jellemezhető kórkép. Az európai népesség kb. 20-25%-át érinti, jelentősége, hogy az ischaemiás szívbetegség kialakulásának kockázatával jár. Patogenezisének kutatásában az utóbbi évtizedben előtérbe került a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusa.

A  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim 1-es típusa a szervezetben számos helyen expresszálódik, különösen a máj- és zsírszöveti enzim bír kiemelkedő jelentőséggel a betegség kialakulásában. Működése a kortikoszteroid hatás szöveti szintű szabályozásában fontos. Kofaktorként NADPH-t használ. Az 1-es típusú  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz aktív centruma az endoplazmás retikulumban helyezkedik el, működésének posztranszlációs szabályozása kofaktorellátásának változtatásán keresztül is lehetséges. Biokémiai és genetikai úton egyaránt bizonyított, hogy az endoplazmás retikulum hexóz-6-foszfát dehidrogenáz enzimével együttműködnek, kölcsönösen biztosítva egymás kofaktorellátását. Számos más, redukált piridinnukleotidokat használó reakció is ismert az endoplazmás retikulum lumenében, ami a többi redox rendszerből kalkulált, a citoszólénál oxidatívabb redoxpotenciál ellenére feltételezte egy redukált állapotú piridinnukleotid pool jelenlétét.



A  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának pontos szerepét az obezitás kialakulásában génmanipulált állatok segítségével is próbálták tisztázni. Irodalmi adatok alapján számos transzgén állaton kapott eredmény támasztja már alá a zsírszöveti és májbeli enzim szerepét a metabolikus szindróma kövér és sovány fenotípusának kialakulásában. Készültek a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusát overexpresszáló, illetve knockout állatok, illetve vizsgálták a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának működését egyéb, korábban már széles körben használt diabétesz modell állatokon. A  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenázt zsírszövetben overexpresszáló transzgén egér a metabolikus szindróma összes tünetét mutatja: vizcerális obezitás, hiperlipidémia, inzulinrezisztencia, glukóz intolerancia, hipertónia jellemzi. Ezzel szemben csak a hepatikus  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típust overexpresszáló transzgén egér a metabolikus szindróma anyagcsereeltérései és tünetei kialakulnak, kivéve az obezitást. A 2-es típusú diabétesz modell kövér Zucker patkányon a májbeli 1-es típusú  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz aktivitás csökkent, míg a zsírszöveti enzimaktivitás emelkedett.

Kövér embereken készült tanulmányok is ugyanezt támasztják alá. A vizelettel ürülő kortizolmetabolitok alapján meghatározott hepatikus 1-es típusú  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz aktivitás kövér embereken csökkent, míg szubkután zsírszövetükben az enzim aktivitása emelkedett a normál testtömegű emberekkel összehasonlítva. Kövér nőkben a BMI növekedése a szubkután zsírszöveti 1-es típusú  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz aktivitással pozitív korrelációt mutat.

### ***Célkitűzések***

A genetikai és biokémiai úton már igazolt együttműködés a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus és a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz között újabb bizonyítéka lehet egy közösen használt piridinnukleotid pool az endoplazmás retikulum lumenében. Az intraluminális piridinnukleotidok összetétele és redox állapota az endoplazmás retikulum lumenében ezidáig ismeretlen volt. Az endoplazmás retikulum redoxpotenciálját az eddig ismert luminális redox komponensek alapján inkább oxidatívnak gondolták, azonban az endoplazmás retikulum lumenében számos olyan reakció is ismert volt, ami redukált koenzimek jelenlétét feltételezi.

Feltételeztük, hogy a két intraluminális enzim, a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus és a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz enzim együttműködésének alapja egy közösen használt piridinnukleotid pool. Célunk egyrészt a két enzim együttműködésének, másrészt az

endoplazmás retikulum redox viszonyainak pontosabb megértése érdekében az endoplazmás retikulumból származó mikroszóma frakció piridinnukleotid pooljának meghatározása volt. Méréseink alapján szerettünk volna az intraluminális piridinnukleotid koncentráció nagyságrendjére következtetni, illetve ezek alapján a  $\text{NAD(P)}^+/\text{NAD(P)H}$  arányt kiszámítani. Ez lehetőséget nyújt az intraluminális redoxpotenciál számítására a  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  redox rendszer komponensei alapján. Vizsgálni kívántuk, hogy a két fent említett enzim, azaz a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus és a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz működése hogyan befolyásolja az intraluminális piridinnukleotid pool redox állapotát, illetve ezen keresztül egymás működését.

Feltételeztük ugyanis, hogy a mikroszomális  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim működését az endoplazmás retikulum lumenének redox állapota kofaktorellátásán keresztül döntően meghatározza. Az endoplazmás retikulum redox állapota így fontos szerepet játszhat a metabolikus szindróma patogenezisében, illetve az intraluminális piridinnukleotidokon keresztül is lehetőség nyílik terápiás beavatkozásra.

Vizsgálni szerettük volna továbbá, hogy milyen szerepet játszhatnak a különböző szövetekben - esetünkben a májban és a zsírszövetben expresszálandó - 1-es típusú  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz a metabolikus szindróma különböző fenotípusos megjelenéseinek kialakulásában. Terveztük a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus aktivitásának, illetve fehérjeszintű expressziójának meghatározását egy kóvér és egy sovány 2-es típusú diabétesz modell patkánytörzsön.

## ***Módszerek***

### *Mikroszomális vezikulák preparálása*

A kísérletekhez használt mikroszomális vezikulákat Sprague-Dawley, illetve Wistar, valamint Zucker és Goto-Kakizaki patkányok májából (180-230 g) állítottuk elő differenciál-centrifugálással. A mikroszomális vezikulák épségét két, az endoplazmás retikulumban intraluminálisan elhelyezkedő enzim, a mannóz-6-foszfátáz, illetve az UDP-glukuroniltranszferáz latenciájával mértük. A kísérleteinkhez használt zsírszövet mikroszómát szintén differenciál-centrifugálással állítottuk elő. Az elkészült mikroszómákat folyékony nitrogénben azonnal lefagyasztottuk, és felhasználásukig abban tároltuk.

### *Fluorimetriás NADPH mérések*

A mikroszómák redukált piridinnukleotid tartalmát karakterisztikus fluoreszcens spektrumuknak megfelelően, 350 nm excitációs és 460 nm emissziós hullámhosszon vizsgáltuk. Méréseinket Cary Eclipse (Varian) fluoreszcens spektrofotométerben végeztük

### *Transzport mérések light scattering technikával*

A light scattering technika kisméretű vezikulákból álló rendszer fényszórási képességének mérésén alapul. A rendszer fényszórását mesterséges egységekben mérjük. Ozmotikus hatású anyaggal való kezelés hatására a vezikulák vizet veszítenek, zsugorodnak, fényszórási képességük fokozódik. Ez kezdeti emelkedett light scattering értékekben nyilvánul meg. Ha a vezikula membránja az adott anyagra nézve impermeábilis, a kezdeti fokozott light scattering szignál hosszú ideig fennmarad. Abban az esetben, ha a vezikula az adott molekulára nézve áteresztő, az ozmotikus grádiens megszűnik, a vezikulák tágulnak, a görbe fokozatosan a kiindulási értékre tér vissza.

### *Transzport mérések rapid szedimentációs technikával*

A rapid szedimentációs technika a mikroszomális transzportmechanizmusok és intravezikuláris pool-ok detektálására alkalmas módszer, méréseink során a mikroszóma piridinnukleotid permeabilitásának vizsgálatára használtuk. A minták NADP<sup>+</sup> koncentrációját enzimátikus úton, a 6-foszfoglukonát-dehidrogenáz enzim és szubsztrátja, 6-foszfoglukonát segítségével a NADPH képződésen keresztül mértük. A NADPH képződést fluorimetriás módszerrel detektáltuk.

### *Enzimaktivitás-mérések*

A 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim 1-es típusának kortizon reduktáz aktivitását kortizolképződésen keresztül detektáltuk. A kortizolképződést ELFA módszerrel (enzyme-linked fluorescent assay) mértük. A 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim 1-es típusának vizsgálatára lehetőséget nyújt ezen kívül a működése során képződő piridinnukleotidok detektálása is. Az enzim in vitro a kofaktorellátottságtól függően dehidrogenáz és reduktáz irányba egyaránt képes működni. Kísérleteink során az enzim kortizol-dehidrogenáz működése során képződő NADPH-t fluorimetriás módszerrel mértük. Az enzim reduktáz irányú működésének fluorimetriás

detektálása azért nem lehetséges, mert a kívülről adott NADPH felszíni NADPH-oxidáz áldozatává válik.

#### *Hexóz-6-foszfát dehidrogenáz*

A hexóz-6-foszfát dehidrogenáz becslésére rapid filtrációs technikát használtunk. A rapid filtrációs technika a mikroszomális transzportmechanizmusok és intravezikuláris pool-ok detektálására alkalmas módszer. A módszer lényege, hogy a mikroszomális vezikulákat radioaktívan jelzett molekulákkal rövid ideig inkubáljuk, vákuum segítségével gyorsan átszűrjük, majd a felvett radioaktivitást szcintillációs számlálóval meghatározzuk.

#### *Western blot*

A különböző enzimek fehérjeszintű expressziójának vizsgálatához Western blotot használtunk. Egyenlő mennyiségű fehérjét vittünk fel az általunk előállított máj- és zsírszövet mikroszómából, illetve szövetomogenátumból. SDS-poliakrilamid gélelektroforézist végeztünk, majd a fehérjéket nitrocellulóz membránra blottoltuk. A csíkok fehérjetartalmát a filter membránon Ponceau Red festéssel ismét leellenőriztük. Elsődleges antitestként patkány 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus ellenes antitestet használtunk.

#### ***Eredmények***

Munkánk során igazoltuk, hogy az endoplazmás retikulum lumenében leírt oxidáló környezet ellenére található egy főleg redukált állapotú, izolált intraluminális piridinnukleotid pool, ami az endoplazmás retikulum lumenében intraluminális aktív centrummal rendelkező 1-es típusú 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz és hexóz-6-foszfát dehidrogenáz enzimek együttműködésének újabb biokémiai alapját jelenti. Ennek az intraluminális NADPH pool-nak kiemelt jelentősége van, hiszen befolyásolása az előbbi két enzim kofaktorellátottságának változtatásán keresztül szerepet játszhat a metabolikus szindróma patogenezisében.

### *Piridinnukleotid pool az endoplazmás retikulum mikroszómában*

Kísérleteinkkel igazoltuk, hogy az endoplazmás retikulum membránja sem a piridinnukleotidok oxidált formájára, azaz NADP<sup>+</sup>-re és NAD<sup>+</sup>-ra, sem pedig a redukált alakokra, azaz NADH-ra és NADPH-ra nézve nem permeabilis. Annak ellenére, hogy az endoplazmás retikulum membránjában eddig piridinnukleotid transzportert nem azonosítottak, és a lumenben sem írtak le piridinnukleotid szintézist, az irodalomból számos indirekt adat utalt egy intraluminális piridinnukleotid pool létezésére.

A mikroszomális membrán impermeabilitását piridinnukleotidokra nézve két úton, belülről és kívülről is alátámasztottuk. Egyrészt az intakt mikroszómához kortizont adva gyors kortizoltermelődést tapasztaltunk, ami a membránpermeabilizálás hatására megszűnt. A jelenség arra utal, hogy az endoplazmás retikulum lumenében létezik egy piridinnukleotid pool, ami a kortizon redukációjához elegendő piridinnukleotidot tartalmaz ugyan, de ha a mikroszomális membránt permeabilizáljuk, ez a piridinnukleotid tartalom a mikroszóma felszínének NADPH oxidáz aktivitása számára elérhetővé válik. Így a redukált piridinnukleotidok koncentrációja annyira lecsökken, hogy a kortizonredukciót többé nem teszi lehetővé. A luminális piridinnukleotidok tehát a mikroszóma-frakció preparálása során nem szöknek meg, a membrán belülről átjárhatatlan számukra.

A mikroszomális membrán impermeabilitását nagy és kis (fiziológiás) piridinnukleotid koncentrációk esetén is igazoltuk light scattering, illetve rapid szedimentációs méréseink során.

### *Az endoplazmás retikulum piridinnukleotid pooljának redox állapota*

Az endoplazmás retikulum piridinnukleotid poolja főleg redukált állapotú piridinnukleotidokat tartalmaz. Ezt két módszerrel igazoltuk: vizsgáltuk egyrészt, hogy a membránpermeabilizálás hatására hogyan változik az intraluminális piridinnukleotidok redox állapota. Fluorimetriás NADPH méréseink során a membránpermeabilizálás az intraluminális redukált piridinnukleotid koncentráció csökkenését eredményezte. A membránpermeabilizálás előtti és utáni mikroszomális spektrumok különbsége pedig éppen a redukált piridinnukleotidok spektrumát adta.

Vizsgáltuk továbbá egyes oxidáló anyagok hatását az intraluminális piridinnukleotid pool redox állapotára. Ehhez olyan enzimek szubsztrátjait használtuk, amelye bizonyítottan NADPH-t, illetve NADP<sup>+</sup>-t használnak. Ilyen enzimek a 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusa és a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz is.

Kortizon adása fluorimetriás NADPH méréseink során szintén a mikroszóma redukált piridinnukleotid tartalmának csökkenését eredményezte. A kortizon hozzáadása előtti és utáni mikroszomális spektrum különbsége pedig szintén a redukált piridinnukleotidok (NADPH) spektrumát adta. A kortizon, illetve a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának mesterséges szubsztrátja, a metirapon az intraluminális piridinnukleotidokat koncentrációfüggő módon oxidálta.

Redukáló környezetre utal az is, ahogyan az ER lumenében található piridinnukleotidok redox állapotát a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus és a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz enzimek szubsztrátjai befolyásolták: redukáló hatású anyagok, úgymint kortizol és glukóz-6-foszfát, az intraluminális piridinnukleotidokat tovább már csak minimális mértékben redukálták. Ugyanakkor az oxidáló hatású kortizon az intraluminális piridinnukleotidok redox állapotát jelentős mértékben oxidált irányba tolta el. Ez a hatás glukóz-6-foszfát, illetve kortizol adásával visszafordítható volt.

#### *Az intraluminális piridinnukleotidok koncentrációja*

Feltételezve, hogy az általunk alkalmazott oxidáló, illetve redukáló ágensek a piridinnukleotid pool nagyrészt redukálták, illetve oxidálták, az intraluminális redukált piridinnukleotid koncentrációt 0,4 mM-nak, míg az oxidált piridinnukleotidok koncentrációját 0,05 mM-nak kalkuláltuk. Ezek alapján az endoplazmás retikulum lumenében a redukált és oxidált piridinnukleotidok aránya kb. 8:1, ami -376 mV számított redoxpotenciálnak felel meg.

#### *A $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus és a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz együttműködése egy közös intraluminális piridinnukleotid poolon alapul*

Eredményeink alapján a glukóz-6-foszfát, a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz szubsztrátja a mikroszomális kortizon reduktáz aktivitást, azaz a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának működését stimulálta, ami mérhető kortizoltermelődést eredményezett. Ugyanígy a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának szubsztrátja, a kortizon méréseink alapján a mikroszomális hexóz-6-foszfát dehidrogenáz enzimet stimulálta, azaz feltételezhetjük, hogy a két enzim egy közös piridinnukleotid poolt használ működéséhez az endoplazmás retikulum lumenében.



Közösen használt piridinnukleotid poolra utal az a jelenség is, amit fluorimetriás NADPH méréseink során tapasztalhattunk: a mikroszómához adott kortizon az intraluminális piridinnukleotid poolt oxidáló hatását glukóz-6-foszfát adása visszafordította. Az endoplazmás retikulum glukóz-6-foszfát transzporterének gátlása a glukóz-6-foszfát hatását kivédte, ami az 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusú enzim működésének befolyásolására nyújt lehetőséget.

*A 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának szerepe a metabolikus szindróma különböző fenotípusainak kialakításában - az enzim aktivitása és expressziója Zucker és Goto Kakizaki patkány májban és zsírszövetben*

A kövér Zucker 2-es típusú diabétesz/metabolikus szindróma modell patkányban a májbeli 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának aktivitása és fehérje szintű expressziója az irodalmi adatokkal egybevégezően csökkentek, míg a zsírszöveti enzim aktivitása és expressziója emelkedettnek bizonyult. A májbeli 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus aktivitáscsökkenése a kövér állatban a kontroll sovány állathoz képest lehet egy a már kialakult metabolikus szindróma miatti kompenzatorikus mechanizmus, ami a májbeli kortizolkoncentráció csökkenése révén a májbeli glukózprodukción, így a keringő vércukorszintet csökkenti. A kövér Zucker patkány zsírszövetében a sovány állathoz képest emelkedett 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus expressziót és enzimaktivitást találtunk. A zsírszöveti 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus aktivitásnövekedés a Cushing szindrómához vagy más okból kialakult emelkedett kortizolszinttel járó állapotokhoz hasonlóan abdominális-viscerális zsírfelhalmozódást okoz.

A Goto-Kakizaki 2-es típusú diabétesz modell patkányban az előbbivel ellentétes irányú változásokat tapasztaltunk. Az állat májában a 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának aktivitása a kontrollhoz képest jelentősen emelkedett volt. Ugyanezt tapasztaltuk a fehérjeszintű expresszió vizsgálatakor is. A diabéteszes állat zsírszövetében viszont a kontrollhoz képest némileg csökkent 1-es típusú 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz aktivitást és expressziót találtunk. A Goto-Kakizaki patkány sovány 2-es típusú diabétesz modell, fenotípusának kialakulásában a csökkent zsírszöveti 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának aktivitása szerepet játszhat, hiszen zsírszövetben az enzim a lokális kortizolkoncentráció emelésén keresztül a preadipociták differenciációját adipocitává fokozza. A májbeli fokozott 1-es típusú 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz aktivitás a lokális kortizolkoncentráció emelésével a glukoneogenezis és glikogenezis enzimeinek expresszióját fokozza, így a

vércukorkoncentráció, valamint a szérum kortizolkoncentráció emelésével vehet részt az inzulinrezisztencia, így a 2-es típusú diabétesz kialakulásában.

### ***Következtetések***

1. A metabolikus szindróma patogenezisében szerepet játszó  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim 1-es típus és a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz enzim együttműködése egy közösen használt intraluminális piridinnukleotid poolon alapul.

2. Ez a piridinnukleotid pool izolált, a mikroszóma felszínén működő NADPH oxidáz aktivitás számára nem elérhető.

3. A mikroszomális piridinnukleotid pool főleg  $\text{NADP}^+$ -t, illetve NADPH-t tartalmaz, mivel két, bizonyítottan NADPH-t használó intraluminális enzim, a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusa és a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz szubsztrátjai a redox állapotát befolyásolták.

4. Oxidáló hatású anyagok, a kortizon és a metirapon (a  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusának mesterséges szubsztrátja) az intraluminális NADPH poolt oxidálja. Redukáló anyagok, kortizol és glukóz-6-foszfát adása a piridinnukleotid pool redox állapotát alig befolyásolta, azonban a kortizon oxidáló hatását visszafordították.

5. A piridinnukleotid pool közös használatát bizonyítja, hogy kísérleti rendszerünkben a hexóz-6-foszfát dehidrogenáz szubsztrát glukóz-6-foszfát adásakor kortizolprodukción, valamint az 1-es típusú  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz-szubsztrát kortizon adásakor hexóz-6-foszfát dehidrogenáz aktivitást tapasztaltunk.

6.  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim 1-es típusa a metabolikus szindróma anyagcsereeltéréseinek kialakításán túl a betegség fenotípusos megjelenését is determinálja. Kővér fenotípusú metabolikus szindrómás Zucker patkányokon az enzim aktivitása és fehérjeszintű expressziója májban csökkent, míg zsírszövetben emelkedett volt. A zsírszöveti fokozott expresszió és enzimaktivitás az állatok kővér fenotípusának kialakításáért felelős.

7. Sovány fenotípusú 2-es típusú diabétesz modell Goto-Kakizaki patkányon a hepatikus 1-es típusú  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz aktivitás és fehérjeszintű expresszió jelentős emelkedését, míg a zsírszöveti enzim aktivitásának és fehérjeszintű expressziójának csökkenését tapasztaltuk a kontroll állathoz képest. A sovány fenotípus oka feltehetően a zsírszöveti enzim csökkent aktivitása és fehérjeszintű expressziója, míg a hepatikus  $11\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típus aktivitásának növekedése feltehetően a 2-es típusú diabétesz kialakulásához járul hozzá.

## Saját publikációk jegyzéke

*Az értekezéshez kapcsolódó közlemények*

**Czegle I**, Piccirella S, Senesi S, Csala M, Mandl J, Banhegyi G, Fulceri R, Benedetti A. (2006) Cooperativity between 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase is based on a common pyridine nucleotide pool in the lumen of the endoplasmic reticulum. *Mol Cell Endocrinol*, 248(1-2):24-5. (**IF= 2,786**)

Piccirella S, **Czegle I**, Lizak B, Margittai E, Senesi S, Papp E, Csala M, Fulceri R, Csermely P, Mandl J, Benedetti A, Banhegyi G. (2006) Uncoupled redox systems in the lumen of the endoplasmic reticulum. Pyridine nucleotides stay reduced in an oxidative environment. *J Biol Chem*, 281(8):4671-7. (*megosztott első szerzőség*) (**IF=5,854**)

*Az értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó közlemény*

Lizak B, **Czegle I**, Csala M, Benedetti A, Mandl J, Banhegyi G. (2006) Translocon pores in the endoplasmic reticulum are permeable to small anions. *Am J Physiol Cell Physiol*, 291(3):511-7 (**IF=3,942**)