

Hegedűs Zoltán:

**A T-sejt antigén receptor komplex ζ láncában
található tirozin foszforilációs helyek
vizsgálata**

Ph.D. értekezés tézisei



*A Ph.D. értekezésben bemutatott munkát a JATE TTK Molekuláris és Sejtbiológiai
Program keretében, az MTA SZBK Genetikai Intézetének Immunológiai
Csoportjában, **Monostori Éva** témavezetése mellett végeztem el.*

1998.

BEVEZETÉS

Az antigénspecifikus immunválasz a magasabbrendű állatok szervezetébe kerülő idegen anyagok vagy kórokozók ellen kialakuló védekezőreakciók egyik meghatározó eleme, amely egy adott antigén nagy hatékonyságú és szelektív eltávolítására alkalmas. A T-sejtek kiemelkedő szerepet játszanak az immunválasz antigénspecifitásának kialakításában. Ezek a sejtek olyan receptorokat (T-sejt antigén receptor, TCR) hordoznak a felszínükön, melyek képesek a szervezetbe kerülő antigéneket felismerni. Az antigén felismerése után a TCR intracelluláris részéről jeltovábbító folyamatok indulnak el, melyek az immunválasz különböző szakaszaiban egészen eltérő sejtválaszokat válthatnak ki. Mivel az antigén receptorok extracelluláris része az esetek nagy részében szerkezetileg nem különbözik egymástól, valószínű, hogy az eltérő sejtválaszok magyarázatát a receptor intracelluláris részénél és a hozzákapcsolódó jeltovábbító folyamatoknál érdemes keresni.

A TCR egy több alegységből álló receptor komplex, amely két funkcionálisan jól elkülönülő modulból áll. Az egyik modulnak az antigének megkötésében, míg a másiknak az antigénfelismerés után létrejövő jeltovábbító folyamatokban van meghatározó szerepe. A jeltovábbító modul fehérjéit, a kódoló gének, a fehérjeszerkezet és a funkcionális tulajdonságok alapján két csoportba soroljuk. Az egyik csoportot a CD3 családba tartozó, a másikat a ζ családba tartozó gének által kódolt fehérjék alkotják. A két fehérjecsalád között az egyetlen fellelhető közös tulajdonság, hogy mind a CD3, mind a ζ családba tartozó fehérjék intracelluláris része tartalmaz egy vagy több, a jeltovábbító funkció szempontjából elengedhetetlen fontosságú, tirozin tartalmú peptidmotívumot. Ez a motívum

több olyan "immunreceptorban" is megtalálható, melyek képesek az antigéneket direkt vagy indirekt módon megkötni. A fent említett tulajdonságai miatt ez a peptidmotívum az angol "Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif" elnevezés rövidítéseként az ITAM nevet kapta. A 25-26 aminosavat tartalmazó ITAM-motívumokban a konzervált aminosavak aránya igen kicsi, számuk mindössze 5-6-ra tehető. A legalapvetőbb struktúra, amely az összes ITAM-ban megtalálható, két egymástól 7-8 aminosav távolságra elhelyezkedő -Y-X-X-L/I-szekvenciealelem. Szemben a TCR többi jeltovábbító alegységével, melyek csak egy-egy ITAM motívumot tartalmaznak, a vizsgálataink tárgyát képező ζ láncban az ITAM motívum három példányban van jelen.

A 80-as évek végén több laboratóriumból is olyan eredményeket publikáltak, melyek egyértelművé tették, hogy a tirozin-foszforilációs folyamatok kiemelkedő jelentőséggel bírnak a T-sejtek antigénínger hatására bekövetkező aktivációjának korai szakaszában. A ζ fehérje a sejtek nyugalmi állapotában is tartalmaz foszforilált tirozin aminosavakat, viszont az antigénínger hatására a tirozinok foszforilációjának mértéke jelentősen megemelkedik. Biokémiai vizsgálatok során kiderült, hogy a ζ láncnak több foszforilációs formája is létezik. Számos meggyőző adat utal arra, hogy a különböző molekulasúlyú formákhoz eltérő funkcionális tulajdonságok rendelhetők. Az elmúlt néhány év egyik legfigyelemreméltóbb felfedezése az volt, hogy a sejtaktivációt és a sejtek anergiáját kiváltó antigéníngerek különböző molekulasúlyú foszfo- ζ fehérjék megjelenését eredményezték. Valószínűleg szintén eltérő funkciója van a citoszkeletonhoz kapcsolódó 16 kDa-os és a sejtek feltárása után a szolubilis frakcióban maradó 21 kDa-s foszfo- ζ -nak is.

A TCR jeltovábbító alegységeiben található tirozin aminosavak foszforilációs állapotától függően e polipeptidekhez számos egyéb fehérje is kapcsolódhat. Az elmúlt néhány évben többféle kísérleti megközelítést használva számos esetben sikerült igazolni, hogy a foszforilált ITAM-motívumok szolgálnak e fehérjék horgonyzóhelyeiként. A tirozin foszforiláció segítségével kialakuló fehérje-fehérje kölcsönhatások főként a TCR-hez kapcsolódó jeltovábbítási útvonalak kezdeti szakaszaiban töltenek be meghatározó szerepet.

A tirozin-foszforilációs folyamatok fontosságának felismerését követően az első tisztázásra váró kérdés az volt, hogy mely enzimek befolyásolhatják a TCR jeltovábbító alegységeinek, köztük a ζ láncnak a foszforilációs állapotát. Az erre vonatkozó vizsgálatok kapcsán rövid időn belül a *src* családba tartozó kinázok kerültek a figyelem középpontjába. A mai tudásunk szerint a T-sejtekben megjelenő *src* kinázok közül a p59^{fyn} és az p56^{lck} vesz részt a TCR jeltovábbító folyamataiban. Mindkét kinázról bizonyított, hogy a TCR közvetlen közelébe kerülhet, ami feltehetően elengedhetetlen az antigén által kiváltott jeltovábbító folyamatok következő lépéseinek a kialakulásához. A p56^{lck}-t nem expresszáló transzgenikus állatok tímuszában történő T-sejt érés alapvetően sérült, és a perifériás nyirokszervekbe kikerülő kevés számú T-sejt antigénnel nem aktiválható. A p59^{fyn} deficiens transzgenikus egerekben a TCR közvetítette jeltovábbító folyamatok részlegesen sérültek. Ez a hatás elsősorban timociták egy részénél számottevő, de kisebb mértékben a perifériás T-sejteken is megfigyelhető. Hasonlóan súlyos következményekkel jár egy másik, nem a *src* családba tartozó kináznak, a ZAP70-nek a hiánya is. Egerekben és emberekben a ZAP70

expressziójának a hiánya nagyon súlyos immundeficiens állapot kialakulásához vezet, amely az emberek esetében a CD8⁺ sejtek hiányát és normális számú de funkcióképtelen CD4⁺ sejtek jelenlétét eredményezi. A ZAP70-nek a T-sejtek aktivációjában betöltött fontos szerepére utalnak azok a kísérletek is, melyekben kimutatták, hogy ez a kináz a sejtaktivációt kiváltó antigének hatására megjelenő 23 kDa molekulású foszforilált ζ lánchoz hozzákapcsolódik, viszont az anergiát kiváltó antigének hatására megjelenő 21 kDa-os foszforilált ζ lánchoz nem.

A kinázok a tirozin aminosavak foszforilációjával kapcsolatos eseményeknek csak az egyik oldalát képviselik. A másik oldalon legalább ilyen kifinomultan szabályozott enzimek, a protein tirozin-foszfatazok állnak, melyek funkciója a foszforilált tirozin aminosavak defoszforilációja. A CD45 a fehérvérsejtekben található legintenzívebben tanulmányozott és legrészletesebben megismert protein tirozin-foszfataz, amely meghatározó szerepet játszik a TCR által elindított jeltovábbító folyamatokban. A CD45 deficiens T-sejtekben a TCR jeltovábbító folyamatai gyakorlatilag nem működnek. Ezzel egybevágtak a CD45 deficiens transzgenikus egerek vizsgálatakor kapott eredmények is, melyek szerint a CD45 hiányos állatok tímuszában lejátszódó timocitaeérés elégtelen, és a képződő kis mennyiségű érett T-sejt nem képes a TCR-en keresztül történő indukcióra válaszolni.

CÉLKITŰZÉSEK

Az előző fejezetekben leírtakból kitűnik, hogy a ζ lánc foszforilációjával kapcsolatban igen sok kísérleti eredményt publikáltak már, amelyek egyértelműen igazolták, hogy ez az esemény kulcsszerepet játszik az antigén által kiváltott sejtaktivációs folyamatokban. A ζ lánc foszforilációjára vonatkozóan azonban számos olyan kérdés merülhet még fel, amelyet jelenleg egyáltalán nem, vagy csak részben tudunk megválaszolni. A ζ láncot érintő foszforilációs folyamatokra vonatkozó fő kérdések, melyek megválaszolását célul tűztük ki, a következők voltak:

- 1, A T-sejtekben található kinázok közül melyek képesek a ζ lánc foszforilálására? Elsősorban azoknak a kinázoknak a “ ζ foszforilációs” aktivitására voltunk kíváncsiak, melyek az előzetes irodalmi adatok szerint aktív szerepet játszanak a TCR-en keresztül történő T-sejt aktiválásban.
- 2, Az emberi ζ fehérje intracelluláris részében található három ITAM-motívum, illetve az ITAM-motívumokban és az azokon kívül elhelyezkedő egyedi tirozin aminosavak közül melyek foszforilálódhatnak? Képesek-e a különböző kinázok eltérő foszforilációs mintázat kialakítására?
- 3, Képes-e a T-sejt aktivációban meghatározó szerepet játszó CD45 foszfatáz a foszforilált ζ láncot, illetve annak egyes foszforilált tirozinjait defoszforilálni?

AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A fenti kérdések megválaszolásához olyan kísérleti rendszereket terveztünk, melyekben különféle ζ lánc eredetű szubsztrátoknak, affinitástisztított enzimek jelenlétében létrejövő foszforilációját, illetve defoszforilációját vizsgáltuk. A kísérletekben használt szubsztrátok a ζ lánc ITAM-motívumainak, illetve az egyedi tirozin aminosavjainak és azokat körülvevő aminosavszekvenciának megfelelő szintetikus oligopeptidek voltak. A peptidszubsztrátokon kívül megvizsgáltuk még a ζ lánc teljes intracelluláris részének megfelelő poli-peptid foszforilációját és defoszforilációját is.

A kísérleti rendszer kidolgozása során a következő eredményeket értük el:

- A p56^{lck}, p59^{fyn} és ZAP70 kinázokat specifikusan felismerő ellenanyagokat állítottunk elő. Az immunizáláshoz egy újszerű antigénkonstrukciót alkalmaztunk, ahol az antigénként kiválasztott oligopeptidek egy olyan polilizin hordozóhoz lettek rögzítve, mely az immunválasz felerősítése céljából az influenza vírus hemagglutinin peptidszakaszát is hordozta. A kapott ellenanyagok specifitását több kísérleti rendszerben is igazoltuk. Az így előállított ellenanyagokat a foszforilációs vizsgálatok során az említett kinázok affinitástisztítására használtuk fel.
- Előállítottunk egy GST- ζ (ic) fúziós fehérjét kódoló plazmidkonstrukciót, amely felhasználásával a GST- ζ (ic) fúziós fehérjét *E. coliban* termeltettük,

majd e fúziós fehérje felhasználásával a ζ lánc intracelluláris részének megfelelő polipeptidet ($\zeta(\text{ic})$) nagy mennyiségben tisztítottuk. A későbbiekben a $\zeta(\text{ic})$ -t, illetve annak foszforilált formáját a foszforilációs és a defoszforilációs kísérletekben szubsztrátként használtuk.

- A szintetikus oligopeptidek foszforilációs vizsgálatához sikeresen adaptáltunk egy más célokra kifejlesztett peptid-gélelektroforetikus kísérleti rendszert, amely segítségével lehetővé vált az igen rövid, 6-7 tagú peptidek foszforilációjának tanulmányozása is.

A foszforilációs vizsgálatok során a következő eredményeket értük el:

- Kimutattuk, hogy a TCR jeltovábbító folyamataiban résztvevő kinázok közül a *src* családba tartozó p56^{lck} és p59^{fyn} képes a ζ lánc intracelluláris részét foszforilálni.
- A ζ láncban található ITAM-motívumoknak és az egyedi tirozinoknak megfelelő szintetikus peptid panel segítségével kimutattuk, hogy a TCR-hez funkcionálisan kapcsolódó kinázok közül, a p56^{lck} és a p59^{fyn} mindhárom ITAM-motívumot és a bennük található összes egyedi tirozin aminosavat is képes foszforilálni.

- Kimutattuk, hogy az ITAM-okon kívül elhelyezkedő membránközeli tirozin aminosavat reprezentáló $\zeta 0$ peptidet egyetlen vizsgált kináz sem foszforilálja. Igazoltuk, hogy a HPB-ALL T-sejtvonalban nem fejeződik ki olyan kináz, mely képes lenne ennek a peptidnek a foszforilálására.
- Kimutattuk, hogy TCR-hez funkcionálisan nem kapcsolódó, *src* családba tartozó $p60^{src}$ és a $p53^{lyn}$ kinázok is képesek a ζ eredetű szubsztrátok foszforilációjára.
- Kimutattuk, hogy antigén által kiváltott jeltovábbítási folyamatokban kulcsszerepet játszó, *syk/zap* családba tartozó ZAP70 kináz, nem foszforilálja a ζ lánc intracelluláris részét. Kísérleteinkben a ZAP70 nem foszforilálta sem a ITAM-oknak, sem az egyedi tirozinoknak megfelelő oligopeptidek egyikét sem.

A defoszforilációs vizsgálatok során a következő eredményeket értük el:

- Kimutattuk, hogy a CD45 transzmembrán tirozin-foszfataáz képes a natív ζ lánc, illetve a ζ eredetű ITAM-okat reprezentáló foszfopeptid szubsztrátok defoszforilációjára. Igazoltuk, hogy a CD45 defoszforilációs aktivitását befolyásolja, hogy a vizsgált tirozin melyik ITAM-motívumban és annak mely részén helyezkedik el.

DISZKUSSZIÓ

A TCR ζ lánc, illetve a vele egy családba tartozó fehérjék az antigén receptor egy önállóan is funkcióképes jeltovábbító egységét alkotják. A ζ lánc csak akkor képes a jeltovábbító folyamat soronkövetkező lépéseire kapcsolódni, ha az intracelluláris tirozinjai, vagy azoknak legalább egy része foszforilált állapotba kerül. Ezen tirozinoknak a nagy száma, és az ITAM-motívumokban történő strukturált elrendeződése egy kifinomult szabályozási rendszert sejtet. Az elmúlt néhány évben számtalan adat látott napvilágot a foszforilált ITAM-ok funkciójával kapcsolatban, viszont magával a ζ lánc foszforilációjának kérdésével kapcsolatban több részlet is tisztázatlan maradt.

A vizsgálataink során kapott eredményeink arra utalnak, hogy a ζ eredetű szubsztrátokat a TCR-hez funkcionálisan kapcsolódó kinázok közül csak a *src* családba tartozó p56^{lck} és p59^{fyn} foszforilálja. A *syk/zap* családba tartozó ZAP70 egyetlen általunk használt ζ eredetű szubsztrátot sem foszforilált. Ezt a jelenséget több kísérleti rendszerben is sikerült kimutatni, függetlenül attól, hogy szubsztrátként ζ lánc intracelluláris részét, vagy az ITAM-motívumoknak, illetve az egyedi tirozinoknak megfelelő oligopeptideket használtunk. Az oligopeptid szubsztrátok vizsgálata során kiderült, hogy a ζ lánc mindhárom ITAM-motívuma foszforilálódhat, mégpedig úgy, hogy ennek a foszforilációnak az ITAM-okban található N- és C-terminális tirozinok is célpontjai lehetnek. Az a jelenség, hogy a TCR közvetlen környezetében elhelyezkedő kinázok közül kettő is képes a ζ eredetű szubsztrátok foszforilációjára, mégpedig úgy, hogy az egyedi tirozinok foszforilációs mintázata is teljesen azonos, a kinázok közötti bizonyos

funkcionális átfedést sejtet. Egy ilyen funkcionális átfedés valóban nem zárható ki, mégis sokkal valószínűbb, hogy a két kináz azonos szubsztrátokon, de a T-sejtek érésének más szakaszaiban fejti ki hatását. Eredményeink alátámasztják a témát vizsgáló laboratóriumok többsége által elfogadott feltételezést, miszerint a TCR és egyéb ITAM-motívumot hordozó receptorok esetében, a *src* családba tartozó kinázok által katalizált tirozin-foszforiláció jelenti a jeltovábbító folyamatok egyik legelső lépését. E kinázok által foszforilált ITAM-ok egyéb jeltovábbító molekulák, köztük a ZAP70 horgonyzóhelyeivé válnak.

A ζ lánc ITAM-motívumaiban található tirozin aminosavakat nemcsak azok a *src* családba tartozó kinázok foszforilálták, melyek a TCR-hoz funkcionálisan kapcsolódnak, hanem a $p60^{src}$ és a $p53^{lyn}$ is. Ez arra utal, hogy az ITAM-motívumok és a bennük elhelyezkedő egyedi tirozinok foszforilációjának képessége nem korlátozódik a TCR-hez funkcionálisan kapcsolódó *src* kinázokra, hanem valószínűleg a családra általánosan jellemző tulajdonság.

A ζ fehérje intracelluláris részének membránközeli régiójában egy ITAM-motívumokon kívül elhelyezkedő tirozin aminosav is felelhető. Vizsgálatainkból kiderült, hogy ezt a tirozint egyetlen vizsgált kináz sem képes foszforilálni. Érdekes, hogy a ζ lánc intracelluláris részében található tirozin aminosavak közül ez utóbbi az egyetlen, amely a fajok között nem mutat teljes konzervativizmust. Az említett tirozin több faj ζ fehérjéjében is megtalálható, viszont az egérből származó ζ láncban nem. Azt is igazoltuk, hogy HPB-ALL T-sejtek teljes extraktumában nincs olyan kináz, amely a membránközeli tirozint reprezentáló $\zeta 0$ peptidet, foszforilálni tudná. Eredményeink alapján

feltételezhető, hogy ennek a tirozinnak nincs foszforilációfüggő szerepe az antigén által kiváltott sejtaktivációs folyamatokban.

A tisztított p56^{lck} segítségével foszforilált GST- ζ (ic), és a rendelkezésünkre álló foszfopeptid panel segítségével megvizsgáltuk, hogy a CD45 tirozin-foszfátáz képes-e a ζ láncot, illetve a ζ eredetű ITAM-ok különféleképpen foszforilált formáit defoszforilálni. Eredményeink szerint a CD45 a natív ζ láncot, valamint mindhárom ζ eredetű ITAM-ot elfogadta szubsztrátként, habár az egyes ITAM-ok esetében a defoszforiláció hatékonysága igen eltérő volt. Eredményeink arra utalnak, hogy a ζ lánc foszforilációs állapotát a tirozin-kinázokon kívül a tirozin-foszfátázok is befolyásolhatják. Mai ismereteink alapján úgy tűnik, hogy a foszforilációs folyamatokban a kinázok közül a p56^{lck} és a p59^{fyn} játszhat szerepet, míg a defoszforilációért felelős enzimek egyike, a T-sejtek felszínén legnagyobb mennyiségben előforduló CD45 transzmembrán tirozin-foszfátáz lehet.

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

1. Tóth, G. Váradi, B. Penke, É. Monostori, Z. Hegedűs, Z. Nagy, I. Kurucz, and É. Rajnavölgyi, Synthesis of branched polypeptides as antigens for influenza virus hemagglutinin and T-cell receptor subunits, *Peptides 1992*, (Proc. of the 22th EPS), Edited by C.H. Snider and A. Eberle, Escom Sci. Publ. Leiden, The Netherlands, (1992) 882-884
2. Tóth, G. Váradi, Z. Nagy, É. Monostori, B. Penke, Z. Hegedűs, I. Andó, G. Fazekas, I. Kurucz, M. Mák and É. Rajnavölgyi, Branched polypeptides as antigens for influenza virus hemagglutinin and T-cell receptor subunits, *Peptide Research*, 6 (1993) 272-280
3. Éva Monostori, Zsolt Hartyáni, Imre Ocsóvszky, Zoltán Hegedűs, Tamás Oravecz, Miklós Kálmán and István Andó; Effect of phytohaemagglutinin on CD45 in T cells, *Immunology Letters* 42 (1994) 197-201
4. Tóth G.K., Váradi G., Janáky T., Penke B., Mák M., Láng E., Ötvös L., Hegedűs Z., and Monostori É.; Synthesis of phosphotyrosine-containing peptides - comparison of different methods and their use to investigate cell signalling via the T-cell receptor, *Peptides, 1994*, (Proc. of the 23rd EPS), Edited by H.L.Maia, Escom Sci. Publ. Leiden, The Netherlands (1994) 743
5. Zoltán Hegedűs, István Andó, Gábor K. Tóth, Györgyi Váradi and Éva Monostori; Application of Polyacrylamide Gel Electrophoresis for Analysis of Oligopeptide Phosphorylation In Vitro, *BioTechniques* 18 (1995) 632-634
6. Tóth, I. Laczkó, Z. Hegedűs, E. Vass, M. Hollósi, T. Janáky, G. Váradi, B. Penke and É. Monostori; Synthesis of phosphotyrosine-containing T-cell receptor- ζ -subunit peptides: conformational and immunological studies, *Peptides: Chemistry, Structure and Biology* (Proc. of the 14th American Peptide Symposium), Edited by Kaumaya, P.T.P. and Hodges, R.S., Mayflower Sci.Ltd., (1996) 460-461
7. Tóth, I. Laczkó, Z. Hegedűs, E. Vass, M. Hollósi, T. Janáky, G. Váradi, B. Penke and É. Monostori; Synthesis of phosphotyrosine-containing peptides:

immunological and conformational investigations, *Peptides in Immunology*, Edited by Schneider, C.H., JhonWiley & Sons Ltd., New-York (1996) 223-230

8. Éva Monostori, Zsolt Hartyáni, Zoltán Hegedűs, Imre Ocsovszki, Éva Pálinger and István Andó, Microheterogeneity of the cell surface tyrosine phosphatase, CD45RA, on T cells: phytohaemagglutinin binding and non-binding fraction of the 220kDa isoform, *Immunology Letters* 59 (1997) 171-176
9. Ilona Laczkó, Miklós Hollósi, Elemér Vass, Zoltán Hegedűs, Éva Monostori and Gábor K. Tóth, Conformational effect of phosphorylation on T cell receptor/CD3 ζ -chain sequences, *BBRC* 242 (1998) 474-479
10. Zoltán Hegedűs, Violeta Chitu, Gábor K. Tóth, Csaba Finta, Györgyi Váradi, István Andó, and Éva Monostori, Contribution of kinases and the CD45 phosphatase to the generation of tyrosine phosphorylation patterns in the TCR ζ chain, *Immunology Letters* (1998) publikációra elfogadva

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ KONGRESSZUSI POSZTEREK

1. Éva Monostori, Imre Ocsovszki, Tamás Oravecz, Adrian Onu, Zoltán Hegedűs and István Andó, PHA-P regulates phosphatase activity of different CD45 isoforms independently of PHA receptor, CD2 *8th International Congress of Immunology*, Budapest (1992)
2. Zoltán Hegedűs, István Andó, and Éva Monostori, PHA binding of CD45 isoforms precipitated by the different antibodies of the CD45 panel, *5th International Conference on Human Leukocyte Differentiation Antigens*, Boston (1993)
3. Éva Monostori, Zoltán Hegedűs and István Andó, PHA induced upregulation of CD45 phosphatase activity, *5th International Conference on Human Leukocyte Differentiation Antigens*, Boston (1993)

4. Zoltán Hegedűs, István Andó, and Éva Monostori, Synthetic peptides derived from the ζ chain of the T-cell receptor complex are substrates of tyrosine kinases LCK and FYN, *12th European Immunology Meeting*, Barcelona (1994)
5. Zoltán Hegedűs, István Andó, Gábor K. Tóth, Györgyi Váradi and Éva Monostori, Kinase specific tyrosine phosphorylation of synthetic peptides derived from the zeta chain of the T-cell receptor complex, *9th International Congress of Immunology*, San Francisco (1995)
6. Éva Monostori, Zsolt Hartyáni, Zoltán Hegedűs and István Andó, Microheterogeneity of CD45RA on T cells: PHA binding and non binding form of the 220 kDa isoform, *9th International Congress of Immunology*, San Francisco (1995)
7. Hartyáni Zsolt, Hegedűs Zoltán, Andó István és Monostori Éva, A CD45RA izoforma mikroheterogenitása T sejteken: a 220 kDa molekulásúlyú izoforma PHA kötő és nemkötő formái, *Magyar Immunológiai Társaság XXV. Kongresszusa*, Debrecen (1995)

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK

1. Hegedűs Zoltán, Andó István, Tóth Gábor, Váradi Györgyi és Monostori Éva, T- sejt receptor ζ láncából származó oligopeptidek in vitro foszforilációs vizsgálata, *Magyar Immunológiai Társaság XXV. Kongresszusa*, Debrecen (1995)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani

az MTA Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézetének Immunológiai Csoportjából

Monostori Évának, a témavezetésért és a kísérleteimhez szükséges források biztosításáért, **Andó Istvánnak**, azért, hogy lehetővé tette, hogy a dolgozatban említett kísérleteket az Immunológiai Csoportban elvégezhessem, **Violeta Chicunak** azért, hogy engedélyezte a peptid defoszforilációs kísérleteinek Ph.D. dolgozatomban történő felhasználását, **Bálint Arankának**, **Bogdán Istvánnénak**, **Debreczeni Ildikónak**, **Lukács Teréziának**, **Nagy Istvánnénak**, **Székely-Szűts Kingának**, **Tápai Szilviának** és **Végh Gabriellának** a lelkiismeretes laborasszisztensi munkájukért,

az MTA Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézetének Emlőséjtenetikai Csoportjából

Raskó Istvánnak a Ph.D. dolgozatom kéziratának átolvasásáért és a kézirattal kapcsolatos hasznos tanácsaiért,

az MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézetéből

Finta Csabának a GST- ζ (ic) fúziós fehérjét kódoló plazmidkonstrukció előállításáért,

a SZOTE Orvosi Vegytani Intézetéből

Tóth Gábornak és **Váradi Györgyinek** a munkám során felhasznált peptidek és foszfopeptidek előállításáért,

az amsterdami CLB intézetből

Dr R.A.W. van Lier-nek, hogy a vizsgálataimhoz rendelkezésemre bocsájtotta a laboratóriumukban készült p53^{lyn}-t felismerő ellenanyagukat,

illetve mindazoknak, akik tanácsokkal, vegyszerekkel vagy egyéb módon hozzájárultak a munkám elvégzéséhez, illetve a Ph.D. dolgozatom elkészítéséhez.