

BÁNÓCZI ZOLTÁN

Gyógyulást hordozó peptidek

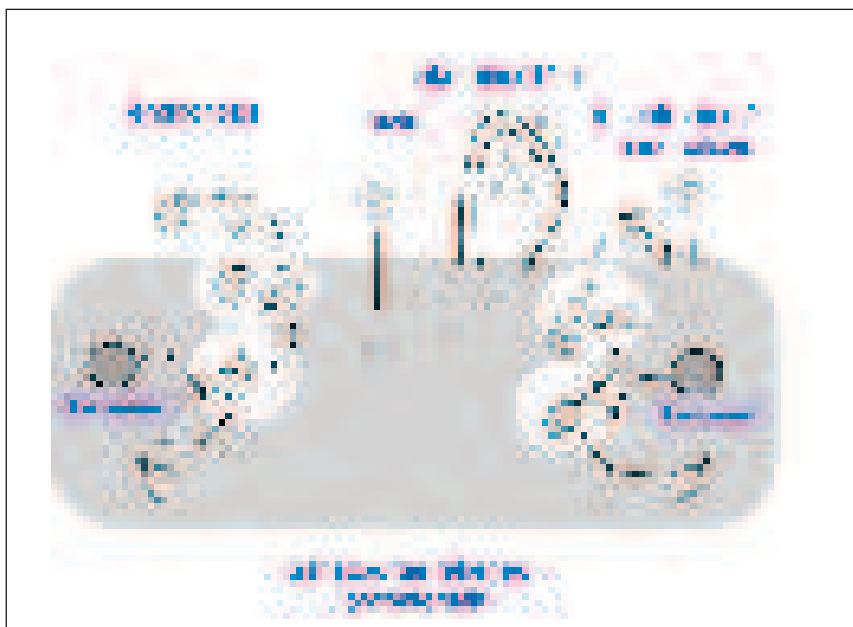
A sejtek életben maradásához elengedhetetlen a homeosztázis fenntartása, melyben fontos szerep jut a sejtmembránnak. Ez a főként foszfolipidekből felépülő struktúra teszi lehetővé a sejt által szabályozott anyagfelvételt és -leadást. A sejtbe különböző módon juthatnak be anyagok (1. ábra). Ha a fizikai-kémiai tulajdonságok megfelelőek, akkor a molekula közvetlenül diffúzió útján hatol át a membránon és jut el a citoszolba. Ha ezek a feltételek nem teljesülnek, akkor valamilyen más útvonalat kell a sejtnek kialakítania, hogy a számára fontos anyagokat fel tudja venni a környezetéből, például transzportfehérjék, csatornák, endocitózis, pinocitózis segítségével. Külön kihívást jelent, ha a sejt számára nem szükséges, idegen vegyületet (pl. gyógyszermolekulákat) szeretnénk bejuttatni a sejtbe, ha az közvetlen diffúzióra nem képes.

Ha a betegség kialakulásáért felelős enzimek, fehérjék a sejtben belül a citoszolban találhatóak, akkor elkerülhetetlen, hogy a gyógyszermolekula átjusson a sejtmembránon, és így érje el az intracelluláris célmolekulát a hatás kifejtéséhez. A legtöbb hatóanyag ezért kismolekulájú, optimalizált a fizikai-kémiai tulajdonsága, hogy közvetlen diffúzióval át tudjon hatolni a sejtmembránon. Mi történik azonban azokkal a molekulákkal, melyeknek kiváló a biológiai hatása, de önmagukban nem képesek bejutni a sejtbe? Két lehetőség közül választhatunk; megváltoztathatjuk a szerkezetét úgy, hogy képes legyen a szabad diffúzióra, ekkor azonban fennáll a veszélye annak, hogy a hatást elveszítjük, vagy valamilyen hordozó molekulát alkalmazunk, amely képes az aktív molekulánkat átjuttatni a sejtmembránon. A hordozó molekula lehet olyan vegyület, melynek van receptora, vagy transzportmolekulája a sejt felszínén, és ezen keresztül képes bejutni a sejtbe. A biológiailag aktív molekulát ilyen szállító molekulához kapcsolva, az magával viszi a neki kialakított sejtbejutási útvonalon keresztül a sejtbe, de kihasználhatjuk azt is, hogy a nagyméretű molekulák – makromolekulák – számos sejt esetén endocitózist indukálnak, és a sejtek bekebelezik őket. E tulajdonságuk lehetővé teszi, hogy hordozó molekulá-

ként használjuk őket. Alkalmazásuk azzal az előnnyel is jár, hogy egyszerre több molekulát tudunk hozzájuk kapcsolni, és így bejuttatni a sejtbe. A sejtpenetráló peptidek új lehetőséggel teli fejezetet nyitottak a hatóanyagok sejtbejuttatásában.

Pár évtizede fedezték fel, hogy néhány közepes méretű fehérje képes a sejtmembránon átjutni, amelyért bizonyos peptidszekvenciák a felelősek. Az első fehérje, melynél ezt megfigyelték, a HIV ví-

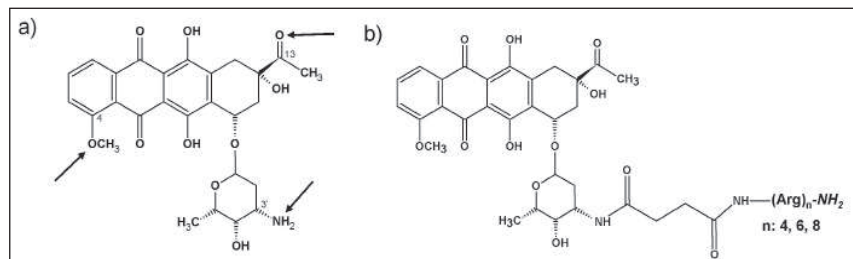
Ami sejtpenetráló tulajdonságukat kiváltképpen érdekessé teszi az, hogy nemcsak önmaguk, hanem a hozzájuk kapcsolt vegyületekkel – melyek igen változatosak lehetnek – együtt is képesek bejutni a sejtekbe, azaz transzportmolekulaként működhetnek. Található az irodalomban példa kis molekulától kezdve peptideken, oligonukleotidokon keresztül enzimekig arra, hogy hatékonyan juttatták be sejtekbe ezeket a vegyületek sejtpenetráló peptidek segítségével [3].



1. ábra. Anyagok sejtbejutásának különböző módjai

rus ún. Tat fehérjéje volt [1]. Néhány évvel később ugyanezt állapították meg a *Drosophila antennapedia* fehérjéjének 60 aminosav hosszúságú homeodoménjével (DNS kötő domén) kapcsolatban is [2]. Mindkét fehérje esetében sikeresen azonosították azt a peptidszakaszt, mely felelős a fehérjék sejtbejutásáért. Ez a két peptid, a Tat és penetratin volt az első két tagja a sejtpenetráló peptidek családjának, mely család tagjainak száma az intenzív kutatásoknak köszönhetően az évek alatt jelentősen megnövekedett. A peptidek e családjába olyan közepes méretű (8–30 aminosav tagszámmal), főleg pozitív töltésű peptidek tartoznak, melyek képesek a sejtmembránon átjutni [3].

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportban évek óta vizsgáljuk ezen peptidek alkalmazhatóságát kis molekulájú hatóanyagok és biológiailag aktív peptidek sejtbejuttatásában. Két területen próbáljuk optimalizálni a sejtpenetráló peptideket tartalmazó konjugátumokat. Az egyik a kismolekulájú tumorellenes hatóanyagok konjugátumai, mely esetben a célunk hatékony, kevés mellékhatással járó és rezisztens tumorok ellen is használható konjugátumok előállítására. A másik terület az intracelluláris enzimek vizsgálatában alkalmazható sejtpenetráló peptideket tartalmazó konjugátumok előállítására és vizsgálata.



2. ábra. Konjugálási helyek a daunomicin molekulán (a); oligoarginin-daunomicin-konjugátumok (b)

tartalmú konjugátumok mutattak nagyobb mértékű sejtbetűtást. Habár a távtartó jelenléte nagymértékben rontotta a citosztatikus hatást az oktaargininnel, mint sejtpenetráló peptiddel történt konjugációval sikerült ezt a hatást megőrizni szenzitív sejteken, és fokozni azt rezisztens tumorsejtek esetén. Tehát a sejtpenetráló peptidekkel történő konjugálás lehetőséget teremthet arra, hogy kikerüljük a szer ellen kialakított rezisztenciát.

A vinka-alkaloidok (pl. vinkrisztin, vinblasztin) széles körben használt tumorellenes szerek. Hatásmechanizmusuk alapján az úgynevezett antimikrotubuláris szerek közé tartoznak. Citotoxikus hatásuk a mikrotubuláris rendszer dinamikájának megbontására vezethető vissza, mely hatás gátolja a sejtek osztódását. A vinblasztin eredményesen alkalmazható számos rosszindulatú daganat esetén, például non-Hodgkin limfóma, here- és mellrák. Intenzív kutatás folyik különböző vinka-származékok előállítására annak reményében, hogy kevesebb mellékhatással rendelkező vegyületet kapjanak. Ha a vindolin-részben lévő 16-os helyzetű metil-észter helyett a karboxilcsoporthoz triptofán aminosavat kapcsolunk, akkor hatékony származékokat kaptak [5]. Hasonlóan a daunomicin konjugátumaihoz, ebben az esetben is különböző tagszámú oligoarginint (Arg₄, Arg₆, Arg₈) mint sejtpenetráló peptidet konjugáltunk a vinblasztin triptofánnal módosított származékához [6]. A vinblasztinszármazék karboxilcsoportja és az oligoargininek N-terminális aminosocsoportja között oldatfázisban alakítottuk ki az amidkötést (3. áb-

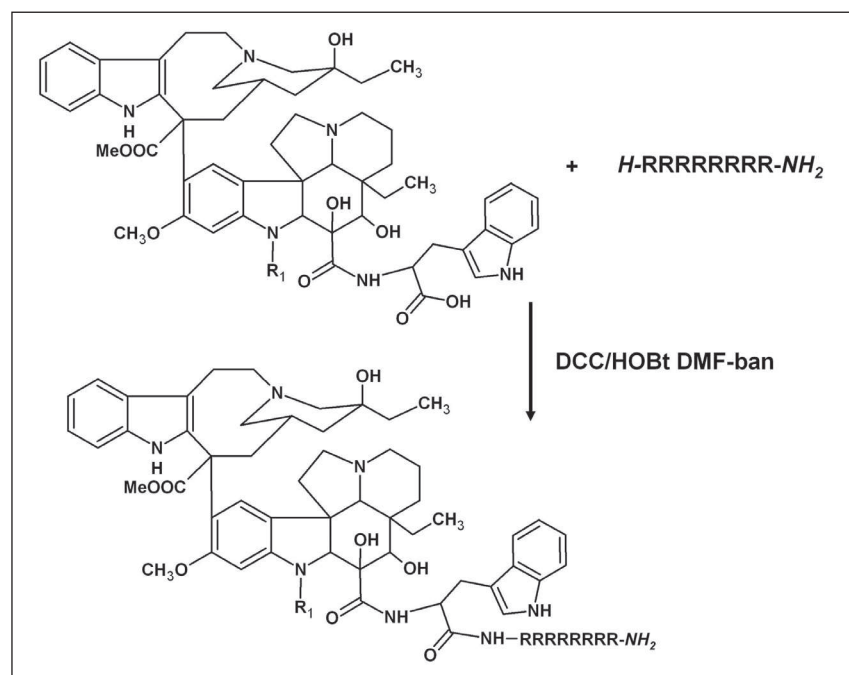
A legtöbb kemoterápiában alkalmazott tumorellenes szer hatékonyan képes elpusztítani a rákos sejteket. Mivel a sejtbetűtásuk a legtöbb esetben membránon keresztül közvetlen diffúzióval történik, hatásuk nem tumorsejt-specifikus, így több vagy kevesebb, enyhébb vagy súlyosabb mellékhatásuk van. További gyakori probléma, hogy a tumorsejtek képesek rezisztenciát – védekezést – kialakítani e szerek ellen, valahogyan semlegesítik a gyógyszermolekula hatását, így a tumorsejt már nem pusztul el a kezelés hatására. Ezt csak a kezelés dózisának növelésével lehetne ellensúlyozni, de ezt a fellépő mellékhatások fokozódása korlátozza. A sejtpenetráló peptidok, mint hordozó molekulák segíthetnek kiküszöbölni vagy mérsékelni ezeket a problémákat. Ugyanis a sejtpenetráló peptidhez kapcsolt hatóanyag sejtbetűtása, sejten belüli sorsa eltér a szabad formától, így lehetőség van arra, hogy a már rezisztens sejtek újra érzékenyebbé váljanak a hatóanyagra.

Az *antraciklinek* (pl. daunomicin, doxorubicin) széleskörűen használt kemoterápiás szerek. Számos tumoros elváltozás kezelésében alkalmazzák őket pl. oszteosarkómák és akut mieloid leukémia esetében. A daunomicinnek számos mellékhatása van, többek között kardiotoxikus (szívizomra káros hatású), és használata során a tumorsejtek gyakran rezisztenssé válnak vele szemben. Kíváncsiak voltunk, hogy sejtpenetráló peptidhez történő konjugációval kiküszöbölhetjük-e a rezisztenciát és így újra érzékenyíthetjük-e a rezisztens rákos sejteket a daunomicinnel szemben [4]. A daunomicin (Dau) molekulájában három pozíció is található, melyen keresztül molekulákhoz köthető, azaz konjugálható (2a. ábra). Mi a cukor-részben található aminosocsoportot választottuk, ahol egy dikarbonsav távtartón keresztül (szukcinil-csoport) kapcsoltuk a daunomicint a sejtpenetráló peptidhez (2b. ábra).

Sejtpenetráló peptidként különböző hosszúságú oligoarginineket (tetra-, hexa- és oktaarginin) választottunk, vizsgálandó a lánc hossz hatását a konjugátum hatékonyságára. A Dau *in vitro* citosztatikus hatását (IC₅₀ = 0,05 μM; az a kezelési koncentráció melynél a sejtek osztódása fele a nem kezelt sejtekének) a távtartó beépítése nagy-

mértékben rontotta humán leukémia- (HL-60) sejteken (Dau-Suc, IC₅₀ = 8,31 μM). Ugyanakkor valamennyi konjugátumnak volt tumorellenes hatása, mely az argininek számának növelésével fokozódott. A legjobb eredményt az oktaarginint tartalmazó konjugátum mutatta (IC₅₀ = 5,2 μM). Rezisztens (ellenálló) HL-60/MDR1-sejtek esetén a Dau hatása három nagyságrenddel csökkent (IC₅₀ = 3,31 μM). A konjugátumok hatása ebben az esetben is függött az argininek számától és szintén az oktaarginin tartalmú konjugátum volt a leghatásosabb (IC₅₀ = 4,0 μM). A daunomicin fluoreszcens tulajdonságú, ezért alkalmas arra, hogy a konjugátumai sejtbetűtását további jelzőmolekula használata nélkül követhessük. Az oligoargininek jelenléte mind szenzitív, mind rezisztens HL-60-sejtek esetén koncentrációfüggő módon növelte a Dau-Suc sejtbetűtását. Az oktaarginin konjugátuma kis koncentrációk esetén a hexaargininnel azonos vagy kisebb mértékben jutott be a sejtekbe. A koncentráció növelésével a hexa- és tetraarginin

3. ábra. Vinblasztin-konjugátumok előállítása





ra). A reakció során a Trp α -szénatomján racemizáció játszódott le, így két izomer-konjugátumot kaptunk. Az L- és D-Trp tartalmú konjugátumokat sikeresen izoláltuk kromatográfiás elválasztással.

A konjugátumok *in vitro* citosztatikus hatását szenzitív (érzékeny) és rezisztens HL-60 sejteken vizsgáltuk. Azt tapasztaltuk, hogy a dezacetilvinblasztin igen hatékony tumorellenes vegyület, melyhez képest a triptofán beépítése rontotta a hatást. Valamennyi konjugátum rendelkezett citosztatikus hatással, a hatékonyság az argininnek számának növekedésével javult. A hexa- és oktaarginin-konjugátumok hatása azonos mértékű volt. A rezisztens sejtek esetén a dezacetilvinblasztin hatása jelentősen romlott, míg a konjugátumok (hexa- és oktaarginin tartalmú) csak kismértékben veszítettek aktivitásukból és annak mértéke megegyezett a dezacetilvinblasztinével. Az izomerek hatása minden konjugátum esetén azonos volt. A tubulinkötő képesség sem a triptofánszármazék, sem az L-triptofán tartalmú oktaarginin konjugátum esetén nem változott a szabad vinblasztinhoz képest. Viszont a D-triptofán tartalmú konjugátum lényegesen gyengébb kötődést mutatott. Vizsgáltuk továbbá HeLa-sejtekben az egyes vegyületek hatását a mikrotubuláris rendszerre. A vinblasztin, Trp-dezacetilvinblasztin és az L-Trp-dezacetilvinblasztin tartalmú konjugátum aberráns osztódási orsó kialakulásához vezet, de közben a nem osztódó sejtek mikrotubuláris rendszerét is roncsolják. Ezzel szemben a D-Trp-dezacetilvinblasztin tartalmú konjugátum aberráns szintén gátolja az osztódási orsó kialakulását, de ezekben a koncentrációkban egyáltalán nincs hatással a nem osztódó sejtek mikrotubuláris rendszerére. A mikrotubuláris rendszer megbontása felelős a különböző mellékhatásokért. Így sikerült olyan konjugátumot előállítanunk, mely az *in vitro* mérések alapján szelektíven képes az osztódó sejteket, mint a rákos sejteket elpusztítani és ezáltal kisebb mellékhatást kiváltani.

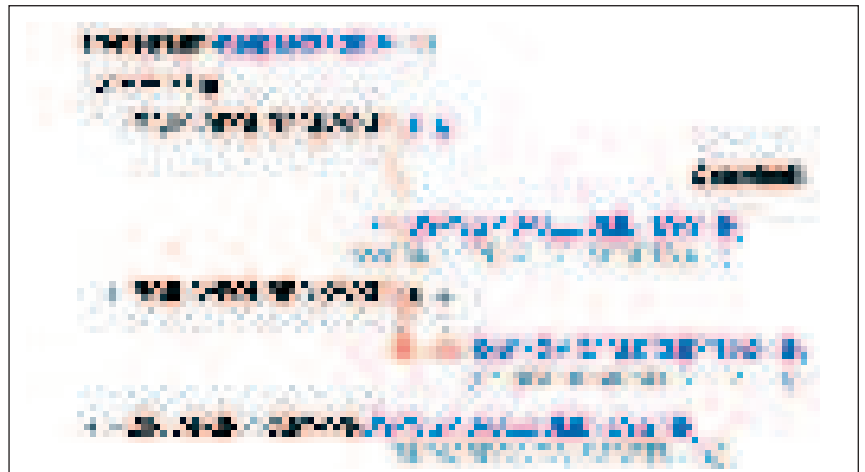
Számos peptidnek, peptidmimetikumnak (peptidekkel analóg vegyületeknek) van jelentős és szelektív biológiai hatása, azonban problémát jelenthet számukra az intracelluláris célmolekula elérése. Ebben nyújthat hatékony segítséget sejtpenetráló peptidhez történő konjugációjuk. Kutatásaink során számos, az intracelluláris kalpain enzim működésének módosítására (aktivátor és inhibitor vegyületek) vagy követésére (szubsztrát) alkalmas peptidet, peptidszármazékot állítottunk elő. Ezek a vegyületek hatásosak voltak izolált enzimmel végzett kísérletekben, azonban méretüknél fogva önmagukban nem képesek átjutni a sejtmembránon. Ezért különböző sejtpenetráló peptiddel alkotott konjugátumaikat állítottuk elő.

A kalpain enzimek intracelluláris Cys-proteázok, melyek katalitikus helye hasonló a

papain-szerű proteázokéhoz. Emlősökben 15 különböző kalpaint azonosítottak. A sejtben bekövetkező Ca^{2+} -koncentráció-növekedés aktiválja a kalpainokat, melyek a megfelelő szubsztrátfehérjéket csak néhány helyen hasítják el. Ezáltal szabályozzák azok működését, így számos fiziológias folyamatban játszanak szerepet. A szabályozásukban keletkező zavar betegségek kialakulásához vezethet. A Ca^{2+} -homeosztázis megbomlásának eredményeként ugyanis a kalpainok túlaktiválódnak, így növekszik az általuk elhasított szubsztrátfehérjék mennyisége és ez eredményezheti az Alzheimer- és/vagy a Huntington-kór kialakulását, de ez áll a háttérben a traumás agy- és gerincvelősérülés hatására bekövetkező idegsejt-pusztulásnak is. Nemcsak a megnövekedett aktivitás, hanem annak hiánya is betegségek kialakulásához vezethet (2A típusú végtagóvi izomsorvadás, gyomorrák kialakulása, II típusú vagy nem inzulin-

totta volna a kalpasztatin peptidek aktiváló hatását, hanem fokozta azt. Valamennyi konjugátum képes bejutni COS-7-sejtekbe, valamint a diszulfid-kötés kellően stabil a kezelési körülmények között, így e konjugátum esetén is képes a penetratin bejuttatni a kalpasztatin peptideket a sejtekbe. Tehát a sejtbejutásra és izolált kalpain aktiváló képességére a kialakított kötésnek nincs hatása. Az amidkötést tartalmazó konjugátummal kezelt COS-7-sejtek lizátumában jelentős kalpain aktivitást detektáltunk a kezeletlen sejtekéhez viszonyítva. Tehát ez a konjugátum képes bejutni a sejtekbe és ott aktiválni a kalpain enzimet.

Miután rendelkezésünkre álltak ezek a konjugátumok, szükségünk volt egy olyan rendszerre, amellyel képesek vagyunk az intracelluláris kalpainra kifejett hatáskat mérni élő sejtek esetén. Ehhez olyan intracelluláris szubsztrátra van szükségünk,



4. ábra. Különböző kötéstípust tartalmazó penetratin–kalpasztatin-konjugátumok

függő diabetes mellitus). Mivel számos fiziológias és patológias funkció köthető ezen enzimesaláddhoz, számos kutatás irányul szerepük minél pontosabb tisztázására.

A kalpasztatin fehérje a kalpain enzimek specifikus endogén inhibitora, melynek gátló doménje 3 régióból épül fel, melyek közül a B régió felelős a gátlásért, az A és C régióknak megfelelő peptidek pedig képesek fokozni a kalpainok Ca^{2+} -érzékenységét, azaz aktivátor hatással rendelkeznek [7]. E tulajdonságuk miatt ideális eszközök lehetnek a kalpain enzim funkciójának vizsgálatában. Hogy képesek legyenek bejutni a citoszolba, penetratinnal alkotott konjugátumaikat állítottuk elő [8]. A konjugátumok esetén vizsgáltuk, hogy van-e hatása a két peptid (kalpasztatin A vagy C és penetratin) között kialakított kötésnek. Ezért amid-, tioéter- és diszulfid-kötést tartalmazó konjugátumokat szintetizáltunk (4. ábra).

A penetratin beépítése mindhárom konjugátumtípus esetén nemhogy leron-

mely jól mérhető jelet bocsát ki, és annak nagysága a kalpain enzim aktivitásával van kapcsolatban. Korábbi vizsgálataink során azonosítottunk egy peptidszekvenciát (TPLKSPPPSPR), mely ideális kalpain-szubsztrát lehet [9]. Azonban maga a peptid nem képes bejutni a sejtbe. Ezért heptaarginnel konjugált származékát állítottuk elő, mely megőrizte az enzimszubsztrát képességét és bejutott COS-7-sejtekbe (5. ábra, [10]). A szubsztrátkonjugátum képes volt *Drosophila melanogaster* S2-sejtekben az intracelluláris kalpain aktivitásának jelzésére.

Az aktivátor- és szubsztrát-konjugátummal lehetőségünk nyílt az intracelluláris kalpain enzim aktiválására és ezen hatás jelezésére [11]. Ezekben a vizsgálatokban a kalpasztatin peptidek oktaarginnel alkotott konjugátumait használtuk. Patkány agyszeleteket *ex vivo* kezelve, a kalpasztatin konjugátumokkal azok ingerelhetősége és hosszú távú potencializálhatósága is megnövekedett. Ha a szöveteket előkezel-

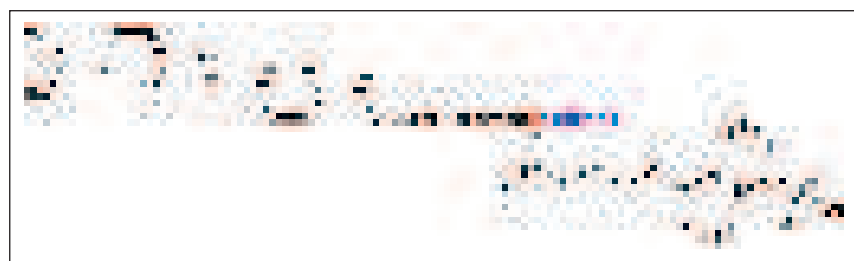


tük a szubsztrát konjugátummal, akkor az aktivátor peptidokkal történő kezelés hatására egyes sejtekben jól mérhető fluoreszcenciát detektáltunk. Azaz a szubsztrát bejutott az idegszövetek sejtjeibe és ott csak az internalizált aktivátor peptidok által kiváltott kalpainaktiváció hatására hasadt és mutatott fluoreszcenciát.

A kalpain enzimek működését nemcsak aktiválni, hanem gátolni is lehet. A hatékony és szelektív inhibitorok nemcsak a funkcióvizsgálatokban lehetnek hasznosak, hanem számos betegség kialakulásában is, melyekben a kalpain túlaktiválódása játszik szerepet. A szubsztrát-szekvenciát alapul véve, számos azapeptid inhibitorot állítottunk elő, melyek között voltak hatékony származékok is [12]. A kilenc aminosavból felépülő peptidszármazékok önmagukban nem képesek bejutni a sejtekbe. Ezért a szubsztrátpeptidhez hasonlóan

peptide regulates neural morphogenesis. Proc Natl Acad Sci USA, 1991; 88:1864–1868.

- [3]. Hudecz F, Bánóczy Z, Csik G. Medium-sized peptides as built in carriers for biologically active compounds. Med. Res. Rev., 2005; 25: 679-736.
- [4]. Bánóczy Z, Peregi B, Orbán E, Szabó R, Hudecz F. Synthesis of daunomycin-oligoarginine conjugates and their effect on human leukemia cells (HL-60). Arkivoc 2008 (iii) 140-153.
- [5]. Bhushana Rao KSP, Collard M-PM, Dejonghe JPC, Atassi G, Hannart JA, Troutet A. Vinblastin-23-oyl Amino Acid Derivatives: Chemistry, Physicochemical Data, Toxicity, and Antitumor Activities against P388 and L1210 Leukemias. J. Med. Chem. 1985; 28: 1079-1088.
- [6]. Bánóczy Z, Gorka-Kereskényi Á, Reményi J, Orbán E, Hazai L, Tökési N, Oláh J, Ovádi J, Béni Z, Háda V, Ifj. Szántay Cs,



5. ábra. Sejtpenetráló kalpain-szubsztrát szerkezete

oktargininnel konjugáltuk. A konjugátum már képes volt hatékonyan bejutni HL-60-sejtekbe. Továbbá az oktaarginin jelenléte nem hogy rontotta volna az inhibitor peptid gátló hatását, hanem fokozta azt, növelve a szelektivitását is.

A bemutatott példák mellett számos irodalmi adat támasztja alá, hogy a sejtpenetráló peptidok képesek molekulákat bejuttatni a sejtbe, ezáltal lehetővé téve azok internalizációját, vagy fokozva azt. Ezek a peptidok tehát új perspektívát nyithatnak a gyógyszermolekulák, biológiaiailag aktív vegyületek sejtbejuttatásában szélesítve azok alkalmazhatóságának lehetőségeit.

Az itt bemutatott eredmények az OT-KA K 68285, PD 83923 számú pályázatok támogatásával végzett kutatásból születtek.

Irodalom

- [1]. Frankel AD, Pabo CO. Cellular uptake of the Tat protein from human immunodeficiency virus. Cell, 1988; 55:1189–1193.
- [2]. Joliot A, Pernelle C, Deagostini-Bazin H, Prochiantz A. Antennapedia homeobox

Hudecz F, Kalas Gy, Szántay Cs. Synthesis and in vitro antitumor effect of vinblastine derivative-oligoarginine conjugates. Bioconjugate Chem. 2010; 21: 1948–1955.

- [7]. Tompa P, Mucsi Z, Orosz Gy, Friedrich P. Calpastatin subdomains A and C are activators of calpain. J. Biol. Chem. 2002; 277: 9022-9026.
- [8]. Bánóczy Z, Tantos Á, Farkas A, Tompa P, Friedrich P, Hudecz F. Synthesis of cell-penetrating conjugates of calpain activator peptides. Bioconjugate Chem. 2007; 18: 130-137.
- [9]. Tompa P, Buzder-Lantos P, Tantos A, Farkas A, Szilagyai A, Bánóczy Z, Hudecz F, Friedrich P. On the sequential determinants of calpain cleavage. J. Biol. Chem. 2004; 279: 20775-20785.
- [10]. Bánóczy Z, Alexa A, Farkas A, Friedrich P, Hudecz F. Novel cell-penetrating calpain substrate. Bioconjugate Chem. 2008; 19: 1375–1381.
- [11]. Világi I, Kiss SD, Farkas A, Borbély S, Tárnok K, Halasy K, Bánóczy Z, Hudecz F, Friedrich P. Synthetic calpain activator boosts neuronal excitability without extra Ca²⁺. Mol. Cell. Neurosci. 2008; 38: 629–636.
- [12]. Bánóczy Z, Tantos Á, Farkas A, Majer Zs, Dókus EL, Tompa P, Hudecz F. New m-calpain substrate-based azapeptide inhibitors. J. Pept. Sci. 2013; 19: 370–376.

E számunk szerzői

DR. BÁNÓCZI ZOLTÁN peptidkémikus, MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Budapest; DR. BENCZE GYULA, a fizikai tudományok doktora, MTA Wigner Intézet, Budapest; DR. GYENIS GYULA antropológus, ny. egyetemi tanár, ELTE TTK, Ember-tani Tanszék, Budapest; DR. HARANGI SZABOLCS geológus, tszv. egyetemi tanár, ELTE, Közvetlen és Geokémiai Tanszék, Budapest; DR. HORVÁTH ÁKOS meteorológus, kandidátus, Országos Meteorológiai Szolgálat, Siófok; HORVÁTH BÁLINT PhD-hallgató, Nyugat-magyarországi Egyetem, Erdőművelési és Erdővédelmi Intézet, Sopron; DR. JAKUCS ERZSÉBET egyetemi docens, ELTE TTK, Növény-szervezet-tani Tanszék, Budapest; KÖVÉR LÁSZLÓ doktorandusz-hallgató, Debreceni Egyetem, MÉK, Természetvédelmi Állattani és Vadgazdálkodási Tanszék, Debrecen; DR. MATOS LAJOS szívgyógyász, Szent János Kórház, Budapest; DR. MERKL OTTÓ főmuzeológus, Magyar Természettudományi Múzeum Állattára, Budapest; NAGY ATTILA meteorológus, Országos Meteorológiai Szolgálat, Budapest; ÖTVÖS SÁNDOR PhD-hallgató, Debreceni Egyetem Földtudományi Doktori Iskola, Debrecen; SCHÄFFER DÁNIEL, a d1 televízió kulturális műsorvezetője; SIMON ANDRÉ meteorológus, Országos Meteorológiai Szolgálat, Budapest; DR. SZABADOS LÁSZLÓ csillagász, tud. tanácsadó, MTA KTM CSKI, Budapest; SZALÓKI DEZSŐ középiskolai tanár, Radnóti Miklós Gimnázium, Budapest; DR. SZERÉNYI GÁBOR ny. középiskolai tanár, Érd; SZILI ISTVÁN ny. főiskolai tanár, Székesfehérvár; TRUPKA ZOLTÁN tudományos újságíró, Székesfehérvár; DR. VENETIANER PÁL, akadémikus, MTA, Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szeged.

Szeptemberi számunkból

Sík András: Curiosity – egy földi év a Marson
Kormos Ildikó: A Janus-arcok titka
 Lukács Béla: Beszélgetés Kustár Ágnes antropológussal
Kapronczay Károly: Margitsziget tegnap és ma
Vojnits András: 125 éves a Teleki-expedíció
Zátonyi Szilárd: Az élő-holt Marcal
Jordán Ferenc: Óriások a törpék között