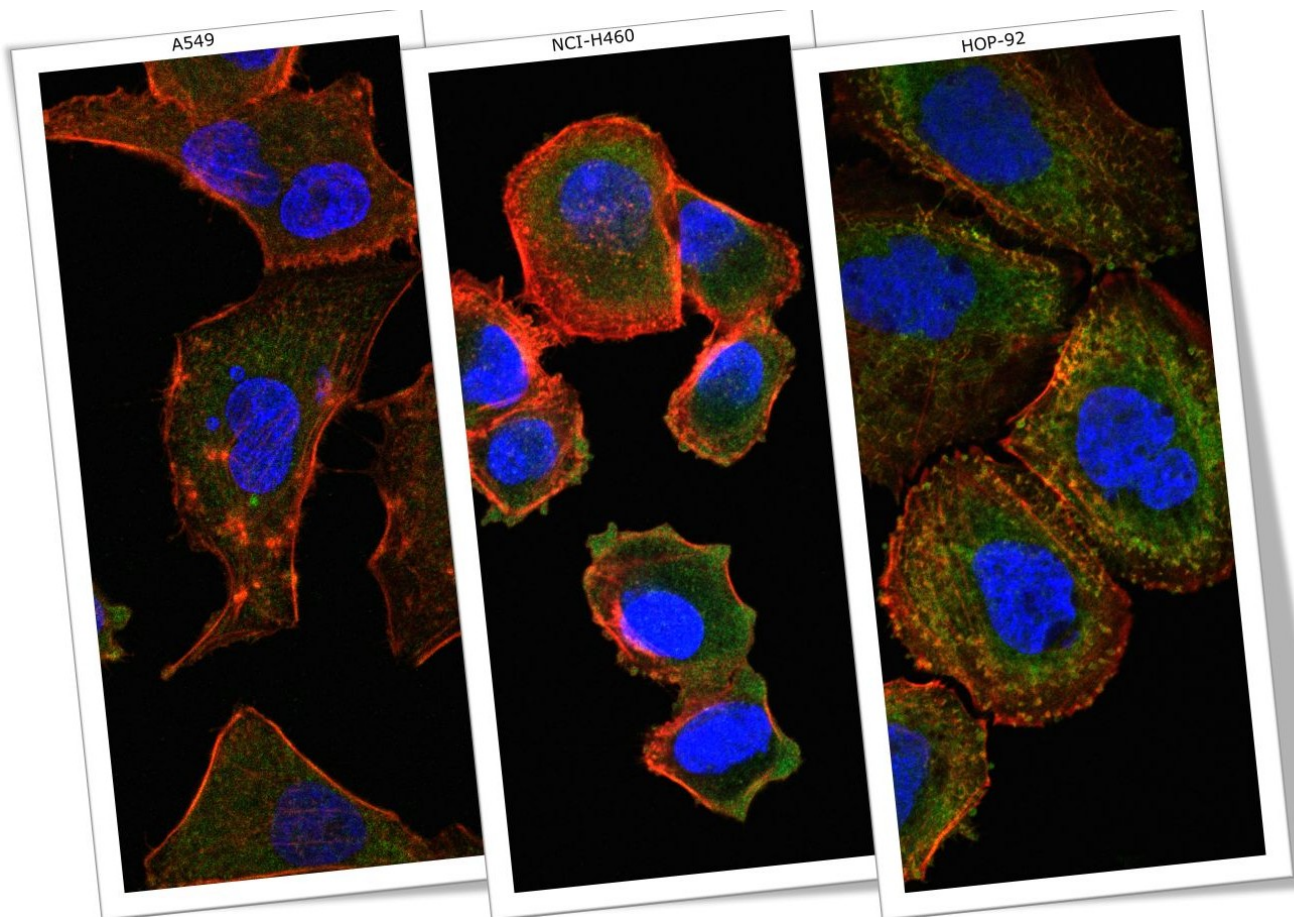


BIOKÉMIA

2025. SZEPTEMBER

XLIX. ÉVFOLYAM 3. SZÁM

A MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET INTERNETES FOLYÓIRATA



BIOKÉMIA

a Magyar Biokémiai Egyesület
internetes folyóirata

XLIX. évfolyam 3. szám
2025. szeptember

Szerkesztőbizottság:

Alexa Anita, Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc,
Ifj. Gallyas Ferenc, Geiszt Miklós, Nyitrai
László, Sarkadi Balázs, Székács András,
Szondy Zsuzsa, Szűcs Mária, Vas Virág

Örökös tiszteletbeli főszerkesztő:
Szűcs Mária

Főszerkesztő:

Alexa Anita (anita.alex@gmail.com)

Szerkesztőségi titkár:

Vas Virág

Rovatvezetők:

Bősze Szilvia (Hazai Tudományos
Műhelyek)
Gallyas Ferenc (Fórum)
Nyitrai László (PhD disszertációk
bemutatása, FEBS Network szemelvények)
Sarkadi Balázs (Áttekintő közlemények)
Szűcs Mária (Akikre büszkék vagyunk)
Vas Virág (Kreatív Sejtbiológia)
Virág László (Kreatív Biokémia)

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

Szerkesztőségi e-mail cím:

biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu

Honlap:

www.mbkegy.hu

Felelős kiadó:

Dr. Buday László, az MBKE elnöke

Kiadja:

Magyar Biokémiai Egyesület
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

Az engedély száma:

III/SZI/397/1977
HU ISSN 2060 8152 (Online)
HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

Bemutakozás:

A BIODÉLIA magyar nyelvű, 1977 óta a MBKE gondozásában megjelenő, on-line folyóirat. Szerkesztőségünk a biokémia, a molekuláris biológia és a kapcsolódó tudományágak területéről jelentet meg tudományos és ismeretterjesztő cikkeket évente négy lapszámban. Emellett közlésre kerülnek tudományos esemény felhívások (elsőbbséget élveznek a FEBS és a MBKE által szervezett események), konferencia beszámolók, hazai díjak és elismerések nyerteseinek bemutatása, munkacsoportok bemutatása, friss PhD disszertációk rövid összefoglalói fiatal kutatók tollából. Szerkesztőségünk várja olyan kéziratok, felhívások beérkezését, melyek a MBKE tagok számára érdekesek, hasznosak lehetnek. A lapszámok nyílt hozzáférésű (open access) formában kerülnek közlésre. A tudományos cikk rovatban megjelenő kéziratok szakértői lektorálást (peer review) követően jelenhetnek meg. A korábbi évfolyamok számai a MBKE honlapján (www.mbkegy.hu) kereshető formában elérhetőek. A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Címlapkép:

A CAPZA1 fehérje tüdőrákos sejtekben való intracelluláris elhelyezkedésének bemutatása. A reprezentatív képeken a CAPZA1 fehérjét az aktinnal együtt festettük meg. A képeken jól látható a CAPZA1 invadopódiában való feldúsulása és az aktin filamentumokkal való kolokalizációja. A képet László Loretta készítette.

Tartalomjegyzék

Szerkesztői rovat

3 Főszerkesztői levél

Aktualitások

4 Alexa Anita: MTA200 a Biokémia folyóiratban
6 Kiss Antal: Venetianer Pál 90 éves

Akikre büszkék vagyunk

13 Az MBKE tagjainak elismerései
14 Duda Ernő: Intés a főnökökhöz

Hazai tudományos műhelyek

18 Bemutakozik a HUN-REN-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

Kreatív Biokémia rovat

36 Juhász Tünde, Pavela Olivér: Az NFAP2 kötődési módja anionos lipid modell membránhoz

PhD disszertációk bemutatása

38 Felhívás
39 Tornyi Ilona: A plazma C9 epitópok heterogenitásának vizsgálata
45 László Loretta: A Tks4 állványfehérje szerepe a tumoros sejtek jelátvitelében

Áttekintő közlemények a MBKE tagjainak tollából

56 Felhívás
57 Közlemények

Kreatív Sejtbiológia rovat

61 Tárnok Krisztián: Bemutakozik az idegi összejt

Konferencia beszámolók

62 Nagy-Kanta Eszter: Beszámoló a 2025-ös isztambuli 49. FEBS Kongresszusról
64 Vilmos Péter: Nemzetközi konferencia Szegeden a legmagyarabb fehérjéről

Felhívások

67 Friss rovatunk a „Kreatív Biokémia” felhívása
68 4. Nemzetközi NME konferencia Budapesten
69 CoARA fórum meghívó
70 19th Central and Eastern European Proteomic Conference (Budapest)
71 A Magyar Immunológiai Társaság 54. Vándorgyűlése Kecskeméten
72 Sejt-, fejlődés- és összejtbiológia (SFB) minikonferencia Debrecenben
73 Krio-elektronmikroszkópia szakmai workshop Szegeden
74 Epigenetika konferencia Budapesten
75 „Biosignaling and Communication” konferencia (Nizza, Franciaország)
76 Fórum rovat felhívása

Tisztelt Olvasóink, kedves Kollégák!

Remélem élményekben gazdag volt a nyaruk, sikerült feltöltődni és pihenni is! Mi rengeteg izgalmas cikkel és fontos információval indítjuk az őszi szezont.

Először is szeretném figyelmükbe ajánlani, hogy a Biokémia lap Instagram oldala már elérhető. Friss híreinket így is nyomon tudják követni!

Mostani lapszámunkat két, a magyar tudományt meghatározó kiváló tudós, Venetianer Pál és Duda Ernő életpályájával nyitjuk. Venetianer Pál munkásságát volt diákja, Kiss Antal mutatja be, míg Duda Ernő maga mesél kutatásairól, tanítványairól. Mindkét írás szorosan illeszkedik a Biokémia újság MTA200 programjába, amelyben a hazai, biológiával és határterületeivel foglalkozó kiemelkedő akadémiai doktorokat szeretnénk bemutatni. Erről is olvashatnak a szeptemberi számunkban.

A **Hazai tudományos műhelyek** rovatban bemutatkozik a HUN-REN-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport.

Ismét két kiemelkedő **PhD-összefoglalót** olvashatnak Tornyai Ilona (Debreceni Egyetem) és László Loretta (HUN-REN TTK, ELTE) tollából. Emellett három kiváló áttekintő tanulmánnyal (review) is gazdagítottuk a lapszámot. Keresse a címlapokat!

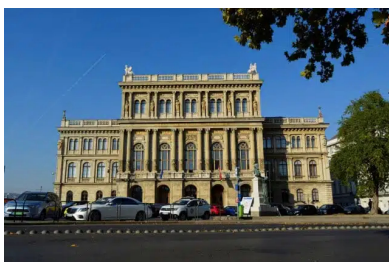
Végre elindult a régen tervezett **Kreatív Biokémia** rovatunk is! Fogadják szeretettel Juhász Tünde „**Ősmadarát**”! Gyönyörködhetnek Tárnok Krisztián „**idegi összejtjeiben**” a **Kreatív Sejtbiológia** rovatban.

Nagy-Kanta Eszter és Vilmos Péter konferencia-beszámolóit is figyelmükbe ajánljuk.

Az őszi folyamán ismét egymást érik a konferenciák. Érdemes elolvasni a felhívásainkat, hiszen ajánlunk többek között NME, Proteomika, Immunológia, Sejt, fejlődés- és összejtbiológiai konferenciát, valamint egy Krio-elektronmikroszkóp és egy FEBS workshopot is.

Végül, de nem utolsósorban, fontos esemény várható a Magyar Biokémiai Egyesület életében: közeledik az új tisztségviselők megkeresése és megválasztása. A választási bizottság már megalakult Nyitray László vezetésével, bizottsági területi képviselők pedig Dombrádi Viktor Debrecenből, Rauch Tibor Pécsről és Kiricsi Mónika Szegedről. Kérjük, figyeljék a hírleveleket, és vegyenek aktívan részt a választási folyamatban!

Jó olvasást kívánok a **Biokémia** új számához, és sikerekben gazdag őszt!



MTA200 a Biokémia internetes folyóiratban

Alexa Anita
főszerkesztő



A **Magyar Tudományos Akadémia (MTA)** egy tudományos köztestület, amelynek feladata a magyar tudományos élet összefogása, képviselete és támogatása. Fő feladatai közé tartozik még a magyar nyelv ápolása, a magyar tudományos szaknyelv kialakításának és gondozásának segítése. Az MTA és az MTA Könyvtár alapításának 200. évfordulójára az Akadémia a jubileumi ünnepségsorozat programjainak szervezése mellett kiadott az MTA Közgyűlés számára egy közleményt a magyar nyelv védelme érdekében „A Magyar Tudományos Akadémia és a magyar nyelv” címmel. https://mta.hu/data/dokumentumok/egyeb_dokumentumok/2024/197_KGY_magyar_nyelv_vedelme_javaslatok.pdf

Ezt a jelentést és egyben javaslatot az MTA elnöke által felkért szerkesztőbizottság készítette, amelynek elnöke Prószéky Gábor (MTA doktora), tagjai Csépe Valéria (MTA rendes tagja), Borsos Balázs (MTA levelező tagja) és Oberfrank Ferenc köztestületi igazgató (MTA Titkársága). A dokumentum a magyar nyelv védelméről és a tudományos nyelvhasználatról szóló javaslatokat foglalja össze, amelyek főbb megállapításai és javaslatai a következők:

- **Digitális jövő:** A magyar nyelv nincs veszélyben a kihalástól, de a digitális térben való jelenlétének folyamatos támogatására és fejlesztésére van szükség, különösen a technológiai támogatás területén.
- **Helyesírás és szabályozás:** A magyar helyesírási szabályzat (12. kiadás) megfelelő. Az Akadémia feladata, hogy a helyesírási normák terjesztésében továbbra is aktív szerepet játsszon.
- **Az angol nyelv szerepe:** Az angol nyelv a tudományban egy speciális, technikai jellegű eszközként funkcionál, nem pedig irodalmi értelemben.
- **MTA-tevékenységek:** A dokumentum részletesen bemutatja az MTA jelenlegi tevékenységeit a magyar nyelv támogatásában:
 - **A doktori disszertációk:** A külföldi nyelven írt értekezésekhez magyar nyelvű összefoglalókat kell készíteni.
 - **Tudományos folyóiratok és könyvek:** Az MTA jelentős támogatást nyújt a magyar nyelvű kiadványoknak. A Magyar Tudomány folyóiratot is támogatja.
 - **Digitális infrastruktúra:** Az MTA felépített egy rendszert a magyar nyelvű digitális publikációk minősítésére, és működteti a Magyar Tudományos Művek Tárát (MTMT).
 - **Kutatási programok:** A "Tudomány a Magyar Nyelvért" programon belül több alprogram is fut, például a Magyar Nemzeti Helynévtár Program, a magyar nyelv digitális támogatása és a terminológiastratégia.
 - **Közoktatás:** Az MTA kutatási programok (KFKP) révén részt vesz az olvasási nehézségekkel küzdő diákok segítésében és a középiskolai írásbeliség kutatásában is.
 - **Határon túli magyarság:** A Domus program támogatja a szomszédos országokban élő magyar tudományos közösségeket és kiadványaikat.

- **Javaslatok a jövőre nézve:** A jelentés szerint meg kell erősíteni az MTA magyar nyelvi küldetését. A dokumentum azt javasolja, hogy a Közgyűlés elé háromévente terjesszenek be átfogó jelentést a magyar nyelv helyzetéről és az Akadémia tevékenységéről. Ez alapján egy új, hosszú távú stratégia és cselekvési program kidolgozására is szükség van.

Az MTA pályázatokkal is támogatja tudományos folyóiratok, könyvek és internetes tartalmak kiadását, megjelenését. **A MBKE Biokémia internetes folyóirata** a 2025.01.01-2026.06.30. terjedő időszakra **2 623 500 Ft anyagi támogatás nyert** az Akadémiától a lapszámok szerkesztésére, a honlap karbantartására és megújítására. Emellett segítséget is kapunk az MTA Könyvtár és Információs Központ (MAT KIK) munkatársaitól, hogy a Biokémiában megjelenő tudományos cikkek feltöltésre kerüljenek az MTMT-be (Tudományos Művek Tára), illetve az MTA KIK repozitóriumába (REAL). Másrészt felajánlották a szerkesztőségnek az elektronikus cikkfeldolgozási rendszer (pl. OJS) használatát is.

Ennek előzményeként kértünk kedves szerzőinktől angol címet és összefoglalót a magyar mellé, ami lehetővé teszi, hogy a Biokémiában megjelenő cikkek nemzetközi szinten is kereshetővé váljanak. Másrészt egyre több külföldi tagja van a MBKE-nek, így ők is tudják olvasni a Biokémiát. Megmaradunk hát magyar nyelvű folyóiratnak, és feladatunk a magyar biokémikusok, molekuláris biológusok, határterületi biológusok munkájának ismertetése, szem előtt tartva, hogy a magyar tudományos nyelv ápolása és az angol nyelvű publikálás is a nemzet érdekét szolgálja.

Az **MTA200 keretében** szeretnénk az MTA osztályai közül a Biokémia újság számára releváns osztályok (V. Orvosi Tudományok Osztálya és a VIII. Biológiai Tudományok Osztály) tagjait és doktorait bemutatni életútjuk és munkásságukon keresztül. Emellett várjuk kedves szerzőink írásait a rovatoknak megfelelően.

A szeptemberi számban kérjük fogadják szeretettel **Venetianer Pál** (akadémikus) és **Duda Ernő** (az MTA doktora) munkásságát bemutató írásokat!

Venetianer Pál 90 éves



Kiss Antal
HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet
e-mail: kiss.antal@brc.hu

Summary

This year, the Straub Days, the yearly scientific event of the HUN-REN Biological Research Centre, Szeged, had a special session organized to honor Pál Venetianer, a leading Hungarian molecular biologist who turned 90 in April. In the festive session, his former students and coworkers, including 2023 Nobel laureate Katalin Karikó, reflected on how their scientific development was influenced by Venetianer's university courses, books, or by working in his lab. Venetianer started his scientific career in the institute of Brunó F. Straub. The discovery of the enzyme protein disulfide-isomerase earned him an invitation for a postdoctoral year in C. Anfinsen's lab at the NIH, USA. There, his scientific interest turned from biochemistry to molecular biology. In 1971, he moved to Szeged to establish a research group in the newly founded BRC. In Szeged, his research mainly focused on the transcription of the E.coli ribosomal RNA genes, then on the organization and specificity of restriction-modification systems. Results from his lab included the determination of the number of the E.coli rRNA genes, the development of a method for cloning restriction-modification systems, the construction of cloning vectors, and the unraveling of the molecular basis of a heritable kidney disease. He played a leading role in the introduction of recombinant DNA technology in Hungary. He was the first member of EMBO elected from Hungary. Venetianer served for ten years as director of the Institute of Biochemistry and for three years as director general of the BRC. He is a member of the Hungarian Academy of Sciences. He is an outstanding popularizer of science, explaining the results of molecular biology to a wider audience in books, articles, and radio interviews.

Ez év május 21-én, a Szegedi Biológiai Kutatóközpont szokásos éves tudományos rendezvénye, a Straub-napok keretében köszöntöttük Venetianer Pált 90. születésnapja alkalmából. Az ünnepi ülésen Nagy Ferenc főigazgató megnyitója után Karikó Katalin, a 2023-as orvosi Nobel-díj kitüntetettje „Példaképem Venetianer tanár úr” című előadásában idézte fel szegedi diákéveit, a Venetianer laborba tett első látogatását, és azt a hatást, amelyet rá, biológus hallgatóra az ünnepelt által tartott „Nukleinsav biokémia” című speciálkollégium tett.

Ezt követően egykori munkatársak, tanítványok (Udvardy Andor, Kiss Ibolya, Kiss Antal, Boros Imre, Pósfai György, Zsurka Gábor) beszéltek a Venetianer Pállal közösen végzett munkáról és a későbbi, már önállóan végzett kutatásairól.

Vígh László, aki Venetianer utódja volt az SZBK Biokémiai Intézet igazgatói székében, előadásában visszatekintett az intézet közösen átélt történetének néhány emlékezetes eseményére.

A „tanítványok tanítványai” generáció képviselőiben Fehér Tamás és Lipinszki Zoltán, Pósfai György, illetve Udvardy Andor mellett felnőtt, ma már önálló, sikeres, az SZBK Biokémiai Intézetében dolgozó kutatók beszéltek a munkájukról, kutatásaiknak az egykori Nukleinsav Csoportba nyúló gyökereiről.

Az ünnepi tudományos ülést Gimes Júliának, a Kossuth Rádió tudományos szerkesztőjének, műsorvezetőjének előadása zárta, aki az ünnepelt tudományos ismeretterjesztő munkásságát méltatta.



1. ábra. A 90 éves Venetianer Pál az ünnepi ülésen. (Forrás: www.brc.hu.)



2. ábra. Venetianer Pál egykori tanítványai és munkatársai körében. Első sor balról jobbra: Venetianer Pál, Boros Imre Miklós, Karikó Katalin, Kondorosi Eva. Hátsó sor: Zsurka Gábor, Pósfai György. (Forrás: www.brc.hu.)

Venetianer Pál a molekuláris biológiai kutatás hazai térnyerésének meghatározó alakja, tudományunk kiváló művelője és népszerűsítője, sokunk számára elsőszámú hazai szaktektintélye. Budapesten született 1935. április 15-én. Az Eötvös Loránd Tudományegyetemen 1957-ben szerzett biológia-kémia szakos tanári oklevelet. Kutatói pályáját a Budapesti Orvostudományi Egyetem Straub F. Brunó által vezetett Orvosi Vegytani Intézetében, a későbbi kollegiális visszaemlékezésekben legendává nemesült „Puskin utcában” kezdte. Az itt töltött 14 év – ahogy egy interjúban elmondta – kutatói pályájának talán legboldogabb szakasza volt. Azzá tette Straub tudósi nagysága, személyisége és a stimuláló intézeti közösség. Pályája e szakaszának legfontosabb eredménye a protein-diszulfid izomeráz enzim felfedezése volt [1, 2]. Ez a felfedezés hozta meg számára a meghívást Christian Anfinsen (Nobel-díj 1972) laboratóriumába (National Institute of Health). Az egyéves amerikai tanulmányút során érdeklődése a hagyományos biokémiától a molekuláris biológia felé fordult [3].

1971-ben alapító tagként került az MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézetébe, ahol Straub professzor önálló kutatócsoport alakítására kérte fel. A Nukleinsav Csoport magját Venetianer mellett Udvardy Andor, Duda Ernő és Sümegi János alkották. Az évek során fiatal, pályakezdő munkatársként került a laborba Sain Béla, Csordás-Tóth Éva, Kiss Ibolya, Kiss Antal, Boros Imre, Pósfai György, Lukacsovich Tamás, Balikó Gabriella, Orosz András, Szabó Gábor, Szilák László. Itt meg kell említenünk a közvetlenül Venetianer Pállal dolgozó két laboráns, Udvardy Katalin és az őt felváltó Magyaródi Erzsébet nevét is. Az általában 5-10 főből álló csoportot a Nemzetközi Továbbképző Tanfolyam (ITC) vagy más program keretében hosszabb-rövidebb ott tartózkodó vendégek egészítették ki, közülük Fehér Zsigmond és Gaál Tamás hozzájárulása volt a legjelentősebb. A csoportban tudományos diákkörösként dolgozó, de diplomájuk megszerzése után pályájukat másutt folytató fiatal kutatók közül Koncz Csaba volt a legeredményesebb. A csoport fejlődésének természetes útja volt, hogy tapasztaltabb tagjai önállósultak. Elsőként Duda Ernő, majd Udvardy Andor szervezett önálló munkacsoportot, Sümegi János külföldre távozott.

A 70-es évek a II-es típusú restrikciós endonukleázok felfedezésének, majd ennek nyomán a rekombináns DNS technika kialakulásának ideje. Venetianer Pál nagy érdeme, hogy azonnal felismerte az akkor születő technológiában rejlő lehetőségeket, és mindent elkövetett, hogy a DNS klónozás módszereit minél előbb használják a csoportban. Az új DNS-technikák jelentőségének gyors felismeréséből adódó lépéselőnynek köszönhetően a Nukleinsav Csoport másfél évtizeden át a rekombináns DNS technológia egy kis kelet-európai központja lett. A szovjet blokk országaiból rendszeresen érkeztek vendégkutatók megtanulni a restrikciós enzimek használatát, a génklónozást, DNS-szekvenálást.

Itt meg kell említeni, hogy bár a Nukleinsav Csoport az induló SZBK-ban az akkori magyar viszonyok között nagyon jó műszerezettség mellett dolgozhatott, a munkához szükséges minőségű vegyszerek beszerzése a nyugati devizakeret szűkössége miatt állandó gondot jelentett. Ezen a csoport úgy próbált segíteni, hogy restrikciós enzimeket tisztítottak a REANAL finomvegyszergyár számára, és az ezért kapott pénzből a REANAL közvetítésével nyugati vegyszereket vásároltak. Ebben az „ipari” enzimtisztítási programban Venetianer még intézeti igazgató korában is részt vállalt.

Az Nukleinsav Csoport fő témája az *E. coli* riboszomális RNS-eket (rRNS) kódoló génjeinek, az rRNS génekre jellemző intenzív transzkripció okainak vizsgálata volt [4-13]. Az rRNS téma két legnagyobb visszhangot kiváltó eredménye az *E. coli* rRNS gének számának meghatározása [14] és genomiális (klónozás előtti) restrikciós térképük elkészítése volt [15]. Az erős *rrnB* promotor expressziós plazmidvektorok létrehozását ihlette [16-18].

Mivel akkoriban csak kevés restrikciós enzim volt ismert, természetes volt a törekvés, hogy megpróbáljanak új specifitású, vagy a meglévőknél könnyebben tisztítható-használható enzimeket találni. A tudatos keresés és a szerencse három új restrikciós endonukleáz felfedezéséhez vezetett: BspRI [19], BepI [20] és BceFI [21].

A restrikciós endonukleázok nemcsak fontos kísérleti eszközök, hanem a hozzájuk tartozó DNS metiltranszferázokkal (MTáz) együtt önmagukban is érdekesek, a szekvenciaspecifikus DNS-fehérje kölcsönhatások különleges példái. A BspRI restrikciós-modifikációs rendszer felfedezése a Nukleinsav Csoportban egy új kutatási témát indított, amely a restrikciós enzimek és a DNS MTázok DNS-sel való kölcsönhatásának, különösen a szekvencia-specifitásnak a megértésére irányult. A munka legfontosabb eredménye egy szelekciós módszer kidolgozása volt, amely alkalmas DNS MTázok [22] és teljes restrikciós-modifikációs rendszerek génjeinek klónozására [23], sőt DNS MTázok megváltozott specifitású mutánsainak izolálására is [24]. Elsőként határozták meg egy C5-MTáz gén nukleotidszekvenciáját [25], és ismerték fel e fontos enzimcsalád aminosav-szekvenciáiban fennálló hasonlóságokat [26].

Összesen 2 teljes restrikciós-modifikációs rendszer (BsuRI, Sau96I) és 5 DNS-MTáz (M.BspRI, M.SPR, M.BepI, M.EcaI, M.KpnI) génjét klónozták. Ez lehetővé tette az enzimek aminosav-szekvenciáinak és a metilált bázisnak a meghatározását, az enzimek tisztítását és biokémiai jellemzését [23, 27] [22, 25, 28] [29-34]. A klónozott gének vizsgálata során fedezték fel, hogy a C5-metiltranszferázok csonka, inaktív fragmentumai képesek aktív enzimmé összeállni [35].

A C5-metiltranszferázokkal kapcsolatos munka egy érdekes oldalága volt az, amelyben kimutatták, hogy a megfelelő vektorral élesztő sejtekbe juttatott BspRI MTáz kifejeződik az eukarióta gazdában. Ez az eredmény utalt először arra a lehetőségre, hogy DNS MTázokat fel lehet használni a kromatin állapotának *in vivo* vizsgálatára, az aktív és inaktív genomrégiók megkülönböztetésére [36].

Csoportjának eredményei arra ösztönözték, hogy a rekombináns DNS módszerben rejlő lehetőségeket közvetlen társadalmi hasznót hozó projektben is felhasználja. Ez a szándék találkozott az Akadémia vezetésének tudománypolitikai törekvéseivel, és végül oda vezetett, hogy vállalta egy, a humán inzulint termelő *E. coli* törzs előállítását. A 4 évig tartó projektben a feladat nagysága és az alkalmazott metodikák sokfélesége miatt a Nukleinsav Csoport tagjain kívül más SZBK-s, sőt SZBK-n kívüli kutatók is részt vettek. A projekt vezetése, az alapkutatás szabadságához szokott munkatársak egy célra való mozgósítása embert próbáló vezetői feladat volt. A vállalkozást abban az értelemben siker koronázta, hogy elkészítették a humán inzulint termelő baktériumot. Sajnos, ezt nem lehetett publikálni, mert időközben megjelent a Genentech nevű cég cikke egy hasonló eredményről. Az inzulint termelő baktérium nem jutott el a gyógyszeripari fejlesztésig. Erre az akkori hazai gazdasági körülmények alkalmatlanok voltak.

A 80-as évek elején Venetianer Pálé volt az SZBK legnagyobb csoportja. Ezt a helyzetet azonban nem kívánta hosszabb távon fenntartani. Időközben felnőtt fiatal munkatársai önállósulási törekvéseit támogatta, és a 80-as évek közepétől csak akkora csoportot tartott meg magának, amelynek irányítását sokasodó adminisztratív feladatai mellett el tudta látni. Főigazgatói elfoglaltsága mellett is volt ereje új témát kezdeni, Zsurka Gábor PhD hallgatóval orvostudományi együttműködésben mitokondriális mutációk betegségekben játszott szerepét vizsgálták. Ennek a munkának legfontosabb eredménye egy ritka vesebetegség kóroktanának tisztázása volt [37]. Experimentális kutatói pályájának vége felé az enzimek irányított evolúcióval való megváltoztathatóságának lehetőségei foglalkoztatták. Tímár Edit PhD hallgatóval *in vitro*, irányított evolúciós rendszerben sikerült egy DNS MTáz specifitását megváltoztatni [38].

Pályája során különböző időszakokban a European Journal of Biochemistry, a Cellular and Molecular Life Sciences, valamint a Biomolecular Concepts című folyóiratok szerkesztőbizottságának tagja volt.

Tudományos iskolateremtő teljesítményét mutatják első és második generációs tanítványainak sikerei. Tanítványai közül került ki az SZBK Biokémiai Intézetének 2004 és 2018 közötti igazgatója (Pósfai György) és a Szegedi Tudományegyetem Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékének alapító tanszékvezetője (Boros Imre). Udvardy Andort az EMBO tagjai közé választották, Pósfai György és Duda Ernő Széchenyi-díjat kaptak. A külföldön (Max Planck Institute for Plant Breeding Research, Köln) karriert csinált Koncz Csabát az EMBO tagjává, majd az MTA külső tagjává választották.

Mindig szeretett oktatni. Bár Szegedre költözésével megszűnt főállású egyetemi oktató lenni, a József Attila Tudományegyetem/Szegedi Tudományegyetem biológus hallgatóinak éveken át rendszeresen tartott előadásokat. 1975 óta az Egyetem címzetes egyetemi tanára.

1984-től 1993-ig az SZBK Biokémiai Intézetének igazgatója, majd 1994-től 3 éven át az SZBK főigazgatója volt. Nagyon nehéz időszakban lett az SZBK elsőszámú vezetője. A rendszerváltás utáni évek gazdasági problémái közepette az SZBK költségvetése drasztikusan csökkent, a pályázati rendszer még csak csíráiban létezett. Az SZBK-nak alkalmazkodnia kellett a megváltozott társadalmi-gazdasági körülményekhez. Ez több népszerűtlen intézkedést kényszerített ki, mint pl. a műszaki fejlesztő részleg jelentős leépítése, a megmaradt kis kapacitás szolgáltatásainak fizetőssé tétele. Főigazgatósága idejére esett az SZBK 25 éves jubileuma. Az intézmény addigi történetét, legfontosabb eredményeit egy kitűnő ünnepi kiadványban foglalta össze.

Életművének nagyon fontos része a tudományos ismeretterjesztés. Legjobb ismeretterjesztő könyvei nem tipikus ismeretterjesztő művek abban az értelemben, hogy nem érdeklődő laikusoknak, hanem inkább alapvető ismeretekkel már rendelkező olvasóknak (egyetemi hallgatóknak, tanároknak) íródtak. Hatásuk titka a fölényes tudás és a sodró lendületű, olvasmányos stílus. Ha ebben a vonatkozásban kívánhatnék valamit, akkor azt kívánnám, hogy írja meg a „Csillagórák a tudományban. A molekuláris biológia diadalútja Nobel-díjak tükrében” című 2003-as könyvének az azóta kiosztott Nobel-díjakkal kiegészített változatát! Számtalan népszerű tudományos folyóiratcikk szerzője, tudományos rádióműsorok gyakori szereplője. Kiemelkedő tudománynépszerűsítő teljesítményét ismerte el a 2014-ben megkapott „Az Év

Ismeretterjesztő Tudósa” cím, amellyel egy kisbolygó névadása is jár (az ő esetében 313116 Palvenetianer 2000 YX31).

Publicisztikai életműve is tekintélyes. Szólt, ha úgy érezte, hogy a szélesebb közönség számára is van mondanivalója molekuláris biológiáról, tudományról, tudósokról, tudományfinanszírozásról, társadalomról. Itt említem meg a GMO-ügyben vállalt szerepét is. Újságcikkekben és interjúkban állt ki a GMO-növényekkel kapcsolatos kutatások mellett, érvelt az alaptalan félelmek ellen. A folyóiratokban, napilapokban megjelent cikkei (kéziratban 400 oldal körül) ugyanolyan mestermunkák, mint a könyvei; jó olvasni őket.

Munkáját kitüntetések sora ismerte el. 1987-ben lett az MTA levelező, majd 1995-ben rendes tagja. Tagjai sorába választotta a német Leopoldina Akadémia és az Academia Europea is. Első magyarként lett az EMBO tagja. További kitüntetései: a Magyar Biokémiai Egyesület Szörényi Imre Díja (1969), Akadémiai Díj (1981), FEBS Ferdinand Springer-díj (1981), Állami Díj (1985), a Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje (1997), a Szegedért Alapítvány fődíja (1998), a Magyar Biokémiai Egyesület Tankó Béla Életműdíja (2014), az MTA Szegedi Akadémiai Bizottság Pro Scientia Életműdíja (2023), a Magyar Érdemrend parancsnoki keresztje a csillaggal (2024).

Az SZBK fennállása óta az intézmény munkatársa, ezt csak egy egyéves tanulmányút (1973-74, Philip Leder laboratóriuma, NIH, Bethesda, USA) és egy négyhónapos japán vendég-professzorság szakította meg. Jelenleg is naponta bejön az SZBK-ba, emeritus kutatóprofesszorként vesz részt az intézet tudományos életében.

Jó egészséget, további alkotó éveket kívánunk neki!

Irodalomjegyzék

- [1] Venetianer, P. & Straub, F. B. (1963) The enzymic reactivation of reduced ribonuclease, *Biochim Biophys Acta*. **67**, 166-168.
- [2] Venetianer, P. (1966) New assay of the ribonuclease-reactivating enzyme based on disulphide exchange, *Nature*. **211**, 643-644.
- [3] Venetianer, P. (1969) Level of messenger RNA transcribed from the histidine operon in repressed, derepressed and histidine-starved *Salmonella typhimurium*, *J Mol Biol*. **45**, 375-384.
- [4] Udvardy, A., Sümegi, J. & Venetianer, P. (1974) Tight binding of RNA polymerase to rDNA genes in *E. coli*, *Nature*. **249**, 548-550.
- [5] Sümegi, J., Udvardy, A. & Venetianer, P. (1977) In vitro transcription of the ribosomal RNA genes of *E. coli* DNA, *Mol Gen Genet*. **151**, 305-312.
- [6] Kiss, A., Sain, B., Kiss, I., Boros, I., Udvardy, A. & Venetianer, P. (1978) Cloning of an *E. coli* ribosomal RNA gene and its promoter region from *lambdarifd18*, *Gene*. **4**, 137-152.
- [7] Kiss, I., Slaska, K., Sümegi, J., Udvardy, A. & Venetianer, P. (1978) In vitro transscription of ribosomal RNA on phage *lambdarifd 18* DNA, *Biochim Biophys Acta*. **518**, 257-266.
- [8] Kiss, I., Boros, I., Udvardy, A., Venetianer, P. & Delius, H. (1980) RNA-polymerase binding at the promoters of the rRNA genes of *Escherichia coli*, *Biochim Biophys Acta*. **609**, 435-447.
- [9] Boros, I., Csordás-Tóth, É., Kiss, A., Kiss, I., Török, I., Udvardy, A., Udvardy, K. & Venetianer, P. (1983) Identification of two new promoters probably involved in the transcription of a ribosomal RNA gene of *Escherichia coli*, *Biochim Biophys Acta*. **739**, 173-180.
- [10] Boros, I., Kiss, A., Sain, B., Somlyai, G. & Venetianer, P. (1983) Cloning of the promoters of an *Escherichia coli* rRNA gene. New experimental system to study the regulation of rRNA transcription, *Gene*. **22**, 191-201.
- [11] Lukacsovich, T., Boros, I. & Venetianer, P. (1987) New regulatory features of the promoters of an *Escherichia coli* rRNA gene, *J Bacteriol*. **169**, 272-277.
- [12] Lukacsovich, T., Gaál, T. & Venetianer, P. (1989) The structural basis of the high in vivo strength of the rRNA P2 promoter of *Escherichia coli*, *Gene*. **78**, 189-194.

- [13] Orosz, A., Boros, I. & Venetianer, P. (1991) Analysis of the complex transcription termination region of the *Escherichia coli* *rrnB* gene, *Eur J Biochem.* **201**, 653-659.
- [14] Kiss, A., Sain, B. & Venetianer, P. (1977) The number of rRNA genes in *Escherichia coli*, *FEBS Lett.* **79**, 77-79.
- [15] Boros, I., Kiss, A. & Venetianer, P. (1979) Physical map of the seven ribosomal RNA genes of *Escherichia coli*, *Nucleic Acids Res.* **6**, 1817-1830.
- [16] Boros, I., Pósfai, G. & Venetianer, P. (1984) High-copy-number derivatives of the plasmid cloning vector pBR322, *Gene.* **30**, 257-260.
- [17] Boros, I., Lukacsovich, T., Balikó, G. & Venetianer, P. (1986) Expression vectors based on the *rac* fusion promoter, *Gene.* **42**, 97-100.
- [18] Lukacsovich, T., Orosz, A., Balikó, G. & Venetianer, P. (1990) A family of expression vectors based on the *rrnB* P2 promoter of *Escherichia coli*, *J Biotechnol.* **16**, 49-55.
- [19] Kiss, A., Sain, B., Csordás-Tóth, É. & Venetianer, P. (1977) A new sequence-specific endonuclease (Bsp) from *Bacillus sphaericus*, *Gene.* **1**, 323-329.
- [20] Venetianer, P. & Orosz, A. (1988) *BepI* restriction endonuclease, a new isoschizomer of *FnuDII*, *Nucleic Acids Res.* **16**, 350.
- [21] Venetianer, P. & Orosz, A. (1988) *BceI*, a new type IIS restriction endonuclease, *Nucleic Acids Res.* **16**, 3053-3060.
- [22] Szomolányi, É., Kiss, A. & Venetianer, P. (1980) Cloning the modification methylase gene of *Bacillus sphaericus* R in *Escherichia coli*, *Gene.* **10**, 219-225.
- [23] Kiss, A., Pósfai, G., Keller, C. C., Venetianer, P. & Roberts, R. J. (1985) Nucleotide sequence of the *BsuRI* restriction-modification system, *Nucleic Acids Res.* **13**, 6403-6421.
- [24] Kiss, A., Pósfai, G., Zsurka, G., Raskó, T. & Venetianer, P. (2001) Role of DNA minor groove interactions in substrate recognition by the *M.SinI* and *M.EcoRII* DNA (cytosine-5) methyltransferases, *Nucleic Acids Res.* **29**, 3188-3194.
- [25] Pósfai, G., Kiss, A., Erdei, S., Pósfai, J. & Venetianer, P. (1983) Structure of the *Bacillus sphaericus* R modification methylase gene, *J Mol Biol.* **170**, 597-610.
- [26] Pósfai, G., Baldauf, F., Erdei, S., Pósfai, J., Venetianer, P. & Kiss, A. (1984) Structure of the gene coding for the sequence-specific DNA-methyltransferase of the *B. subtilis* phage SPR, *Nucleic Acids Res.* **12**, 9039-9049.
- [27] Szilák, L., Venetianer, P. & Kiss, A. (1990) Cloning and nucleotide sequence of the genes coding for the *Sau96I* restriction and modification enzymes, *Nucleic Acids Res.* **18**, 4659-4664.
- [28] Kiss, A. & Baldauf, F. (1983) Molecular cloning and expression in *Escherichia coli* of two modification methylase genes of *Bacillus subtilis*, *Gene.* **21**, 111-119.
- [29] Kupper, D., Zhou, J. G., Venetianer, P. & Kiss, A. (1989) Cloning and structure of the *BepI* modification methylase, *Nucleic Acids Res.* **17**, 1077-1088.
- [30] Brenner, V., Venetianer, P. & Kiss, A. (1990) Cloning and nucleotide sequence of the gene encoding the *Ecal* DNA methyltransferase, *Nucleic Acids Res.* **18**, 355-359.
- [31] Kiss, A., Finta, C. & Venetianer, P. (1991) *M.KpnI* is an adenine-methyltransferase, *Nucleic Acids Res.* **19**, 3460.
- [32] Pósfai, G., Kiss, A. & Venetianer, P. (1986) Overproduction of the *Bacillus sphaericus* R modification methylase in *Escherichia coli* and its purification to homogeneity, *Gene.* **50**, 63-67.
- [33] Szilák, L., Déry, A., Deák, F. & Venetianer, P. (1993) Kinetic characterization of the *Ecal* methyltransferase, *Eur J Biochem.* **218**, 727-733.
- [34] Szilák, L., Finta, C., Patthy, A., Venetianer, P. & Kiss, A. (1994) Self-methylation of *BspRI* DNA-methyltransferase, *Nucleic Acids Res.* **22**, 2876-81.
- [35] Pósfai, G., Kim, S. C., Szilák, L., Kovács, A. & Venetianer, P. (1991) Complementation by detached parts of GGCC-specific DNA methyltransferases, *Nucleic Acids Res.* **19**, 4843-4847.
- [36] Fehér, Z., Kiss, A. & Venetianer, P. (1983) Expression of a bacterial modification methylase gene in yeast, *Nature.* **302**, 266-268.
- [37] Zsurka, G., Ormos, J., Iványi, B., Turi, S., Endreffy, E., Magyari, M., Sonkodi, S. & Venetianer, P. (1997) Mitochondrial mutation as a probable causative factor in familial progressive tubulointerstitial nephritis, *Hum Genet.* **99**, 484-487.
- [38] Tímár, E., Groma, G., Kiss, A. & Venetianer, P. (2004) Changing the recognition specificity of a DNA-methyltransferase by in vitro evolution, *Nucleic Acids Res.* **32**, 3898-3903.

Az MBKE tagjainak elismerései 2025. június 15. és 2025. szeptember 15. között

Hunyady László, a HUN-REN TTK Molekuláris Élettudományi Intézet igazgatója a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT) XXX. Jubileumi Kongresszusán **Gláz Edit emlékdíjat** vehetett át.

Juhász Gábort, a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont, valamint az Eötvös Loránd Tudományegyetem Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszékének munkatársát az **Európai Molekuláris Biológiai Társaság (EMBO) tagjává** választották. A tagságba való megválasztás a kutatók nemzetközi szintű tudományos kiválóságát és kimagasló eredményeit ismeri el.

MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíjat nyertek:

- **Enyedi Balázs**, Semmelweis Egyetem Élettani Intézet
- **Kristóf Endre**, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
- **Szebényi Kornélia**, HUN-REN TTK Molekuláris Élettudományi Intézet

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

Intés a „főnökhöz”



Duda Ernő¹
SZTE Orvosi Biológiai Intézet

A notice to mentors

Summary

A number of my former students and colleagues have gone on to distinguished scientific careers; one is a Nobel laureate, another received the Balzan Prize, five are members of the Hungarian Academy of Sciences, and two are members of the American Medical Academy. More than ten have become professors or Chief Scientific Officers at biotech companies. After more than six decades in science, I now try, through a course, to tell PhD students what to expect as postdocs and how to conduct good science. I also advise them on how to select outstanding mentors and what makes a truly good supervisor. Then, I feel ashamed when I realize that I was not a very good boss myself. I might be responsible for why some of my highly talented students never fulfilled their potential.



A Származás- és Örökléstani Intézetben voltam diákkörös (akkoriban a „genetika” kifejezést csak a „haldokló nyugaton” használták) és a labor, ahol dolgoztam azt kutatta, hogy a radioaktív foszfor hogyan kerül át a muslicából az utódjába. Elképesztő tömeg lárvát kellett felboncolnunk és különböző szervecskéit (az imágó korongokat, agyat) kipreparálnunk, hogy összejöjjön annyi aktivitás, amit a primitív készülékünkkel mérni lehetett. Utólag visszatekintve, ezek a kísérletek még a kor akkori színvonalával mérve is

értelmetlenek voltak, de ez nem meglepő, hiszen az Intézet vezetője Faludi Béla a liszenkóizmus egyik hazai képviselője volt. Egy speciálkollégiumon 1964 körül (a későbbi akadémikus) Patthy Lacival elképedve hallgattuk, amikor kifejtette, hogy „az imperialista tudósok az állítják, hogy a DNS kódol mindent. Kérdelem én az elvtársakat, akkor a zsírok, fehérjék, szénhidrátok, az csak proletáriátus?”

A sok kísérlet közben figyeltem arra, hogy – attól függően, hogy a radioaktivitást mikor adtuk a tenyészethez – egyes fiolákban alig maradt élve légy. Rájöttem, hogy a lárváélete során a sugárérzékenység jelentősen ingadozik. Ma ez triviális, akkoriban a tanszék nem talált rá magyarázatot. Minden esetre, ebből közleményt írtam, aminek természetesen társszerzője volt témavezetőm Csukásné Szatlóczky Irén, de egy fiatalember is, aki épp a laborban dolgozott, meg a docens asszony, a prof felesége, meg a professzor úr is, aki engem még névről sem ismert. Ezzel indult tudományos karrierem...

1966-ban a Straub F. Brunó vezette Orvosi Vegytani Intézetben lettem segédmunkatárs. Leendő főnököm, Venetianer Pál rövidesen megjött az USA-ból. Elégge meglepte, hogy beosztottat kapott, látszott rajta, hogy nem egyértelmű öröme a fejlemények miatt. De aztán csak kialakult egy máig tartó kapcsolat közöttünk. Az aromás aminosavak bioszintézisét vizsgáltuk baktériumokban, laza együttműködésben Dénes Géza csoportjával. Felfedeztük, hogy a szintézis első lépését katalizáló enzim aktivitását befolyásolja a fenilalanil-tRNS szintje, mert a fehérje és az RNS komplexet képez. Ez komoly eredménynek számított, el is mehettünk a madridi FEBS-re előadni eredményeinket.

¹ Duda Ernő Széchenyi-díjat kapott, lásd Biokémia XLIX. évfolyam 2. szám, 2025. június, 4. oldal.

Még a Franko vezette Spanyolország idején volt, ahová komcsi országból nem jártak turisták, és a magyar útlevélben sem volt helye fasiszta vízumnak. Bécsben kellett megszerezni a vízumot, egy papírlapon (ami Spanyolországból való távozás után megsemmisítésre került). Aztán 70 dollárból mehettünk egy hónapra Európába.

Első diákkörösöm Sasvári Mária volt, aki később a Semmelweis Egyetem professzora lett. Vele összeraktunk egy enzimkinetikai cikket, amit főnököm javaslatára elvittünk a Biokémiai Intézet egyik vezetőjéhez, aki nagy kinetika szakértő hírében állt. Háromszor magyaráztuk el neki, miről is szól az írásunk, mire felmértük, hogy reménytelen, az ő tudása a Linewaver-Burk egyenletig terjed. Ha elég sokszor mondod el a kollégáidnak, hogy te egy terület szakértője vagy, talán egy idő után elhiszik.

A másik hallgatóm Hardy Robi volt, akivel életre szóló barátságunk azután is megmaradt, hogy eltanácsoltam a tudomány művelésétől, mert csak dumálni járt be a laborba. Amerikában orvosként nagy karriert futott be. Egyszer lányom megkérdezte tőle, Robi, te rettenetesen sokat dolgozol, hogy ilyen gazdag lettél? Mire Robi nem szégyellte azt felelni, nekem csak apád laboratóriumában kellett rettentő sokat dolgoznom.

Az OVI roppant jó hangulatú, nagyon magas színvonalú, inspiráló intézet volt, az ott töltött 5 év életre szóló élmény maradt. Amikor felépült az SZBK első szárnya, leköltöztünk Szegedre, egy éven át centrifugákat cipeltünk, laborokat berendeztünk, műszereket raktunk össze. Ekkor lett hallgatóm és barátom Kiss György Botond, az SZBK Genetikai Intézet kutatója, későbbi gödöllői intézetigazgató.

Majd jött két év a Washington Egyetemen. Akkoriban lett forró téma a fehérjék szintézis utáni módosítása. Egy RNS vírus, a Sindbis vírus szaporodását kutattuk Milton Schlesinger vezetésével. Rájöttünk, hogy a fehérje módosítás egyes lépései csak akkor mehetnek végbe, ha korábbiak megtörténtek. Ha cukor analógokkal meggátoltunk egy glikozilációs lépést, akkor a fehérje vágására nem kerülhetett sor, ha egy acilálás nem ment végbe, nem volt képes összerakódni a vírus burka. Egyszerű vegyületekkel gátolni lehetett a vírus szaporodását.

Idehaza folytatni próbáltam ezt a munkát, partnereket kerestem. A hazai szellemre jellemző módon, egyik megbecsült kollégám megkérdezte: Miért épp ezt akarod kutatni, tudhatod, hogy ez az én területem?!

Az SZBK-ban kitűnő kollégák vettek körül. Még a Venetianer csoport tagjaként dolgoztunk a „magyar inzulin” projekten, restriktív enzimek előállításán, újak felfedezésén, a rekombináns DNS módszerek meghonosításán. Amikor a legtehetségesebb hallgatóim kutatóvá értek, önálló csoport lettünk. Gyuris Jencivel felfedeztük, hogy a DNS vírusok enhancereiben (ez új fogalom volt akkoriban) ugyan azok a motívumok fordulnak elő, mint a saját gének szabályozó szakaszaiban, az emberi sejtek magjából izolált transzkripció faktorok ezekhez kötődve járulnak hozzá a vírus működéséhez. Szelei Józsival olyan liposzómákat (ma lipid nanorészecskének mondanák) állítottunk elő, amelyekben hosszú DNS szakaszokat lehetett bepakolni. Ekkor került a csoportba Kondorosi Éva, ekkor járogatott át hozzánk Karikó Kati, ekkor közöltünk velük egy cikket arról, hogy lipid burokból zárt nukleinsav bejuttatható a sejtekbe, azokkal transzformálni lehet tenyésztett sejteket. Mivel az SZBK-ban sohasem volt

„státusz”, a fiatal kutatóknak mennie kellett. Gyuris Bostonban pár év alatt „befutott”, kifejlesztette a „*yeast-two-hybrid*” módszert, majd híres biotech cégeknek lett kutatója, tudományos igazgatója. Karikó Katalin rögzesebb útját mindenki ismeri. Kondorosi Évával csak a tudományos utunk vált el, mivel ő Bostonban a növényi vonalon folytatta, de kapcsolatunk azóta is töretlen.

Csatlakozott a csoporthoz Izsvák Zsuzsa is (akiről mások korábban megállapították, hogy kutatásra alkalmatlan). Ám három hónap alatt bizonyította tehetségét. A szarvasi hal kutatókkal együttműködve dolgoztunk transzgén halak előállításán. Így került a laborunkba Ivics Zoli. Ők Zsuzsával pár évvel később Minneapolisban visszahozták az életbe (pár millió év alvás után) a Csipkerózsika (*Sleeping beauty*) nevű hal transzpozont, amivel egycsapásra a mobil genetikai elemek kutatásának a vezetőivé váltak (manapság Berlinben). Egy Mongóliából jött burját fiú, Aria Byragin is tagja volt a csoportnak, aki ma a National Cancer Research Institute egyik vezető kutatója. Egy másik akkori mongolunk, Cendsuren Oyunsuren, magyarul Ojuna, Ulan Batorban lett professzor. Pár éve, amikor levelet váltottunk olyan magyarsággal válaszolt, hogy nem akartunk hinni a szemünknek.

Orvostanhallgatóként csatlakozott a csoporthoz Polyák Nelly, aki úgy lett minden évben kitűnő, hogy szinte folyamatosan a laborban dolgozott. Gyurist követve ő is Bostonba került „a nagy Volgelstein” laborjába. A Harvard egyik legfiatalabb professzora lett, majd az évek során az emlőrák kutatás egyik vezér alakjává vált, az US Orvosi Akadémia tagja (Karikóval együtt). Egy másik medikusunk az erdélyi Beniczky Sanyi volt, aki annyira komolyan készült orvosnak, hogy amikor megtudta, hogy Szegeden a sebészet gyakorlaton nem operálnak, egy évre átment a bukaresti egyetemre. A végzés után neurológusként folytatta, ma az Aarhus Egyetem professzora. Persze nem mindenkiből lesz akadémikus, professzor, igazgató. Voltak, akik jóval várakozás felett teljesítettek és sajnos olyan is akadt, akinek kivételes tehetsége, nagy fájdalomra, nem tudott kibontakozni. Nagyon sok egykori kollégáról kellene írni, aki nem lett celeb, de becsületes munkájával, barátságával, szeretetével hozzájárult a csapat mindennapi, jó hangulatú életéhez. Mert a jó hangulat meghatározó volt. Egyes években 10-12 hallgató is szeretett volna velünk szakdolgozni, ami nyilvánvaló képtelenség volt. Sosem fogjuk megtudni, hány nagy tehetséget küldtünk el közülük.

Érdeklődésünk Tóth Miklóssal a gyulladásos folyamat és az azt szabályozó citokinek irányába fordult. A TNF felfedezése után mi is klónoztuk az emberi gént, és olyan tisztaságú rekombináns fehérjét állítottunk elő, amire a Nobel-díjas Bruce Beutler azt írta, ilyet még nem látott. Jellemzi a kort, hogy egy nagy projektünk a BASF céggel azért esett kútba, mert akkoriban az intézetet külföldről nem lehetett telefonon elérni. Akkoriban még 6 magyar gyógyszergyár volt, amikor végigháztuk ezeket (az akkor még ígéretes daganat-ellenes szernek tűnő) TNF-fel, egyetlen érdeklődő volt csak, aki megkérdezte, kozmetikai célra fel lehet-e használni.

Tóth Miklós – mivel az SZBK nem járult hozzá, hogy egy évvel meghosszabbíthassa a tanulmányútját – „disszidált” és a Columbia Egyetemen lett professzor NYC-ben. A TNF mérésére alkalmas első ELISA tesztet egy török ITC (International Training Course) hallgatóm, Zeki Tupcu állította elő. Ő azóta is visszajár Szegedre, de már az Izmiri Egyetem professzoraként.

Idehaza is, külföldön is rengeteg kollaborációnk volt – ez is segített helyet találni a kiebrudalt fiataljainknak. Ennek az is eredménye, hogy több mint egy tucat ország van, ahol bármikor tárt karokkal várnak barátok, ismerősök.

Ahogy a kutató öregszik, egyre több a szervezés, a jelentés, a pályázat, egyre jobban hiányzik a labormunka. Egy, a nizzai egyetemen töltött tanulmányúton még kiélhettem ilyen vágyaimat. Ennek eredményeképp csodaszép belső szerkezettel rendelkező organoidokat sikerült előállítanunk (amikor ez a fogalom még szinte ismeretlen volt). A pályázatot a téma folytatására azzal utasították el, hogy „nincs szükség egér szervek ipari előállítására”...

Pályám végén, a PhD hallgatóknak tartok egy speckolt, ahol (egyebek mellett) próbálom őket felkészíteni a posztdok időszakra. Itt azt is részletesen kifejtem, hogy milyen a jó témavezető, milyen mentort keressenek maguknak, ha sikeresek akarnak lenni ezen a pályán, mert a jó főnök meghatározó tényező. És ilyenkor szomorúan állapítom meg magamban, hogy mennyire nem voltam jó főnök, mennyi mindent meg kellett volna tennem, mennyi mindent másképp kellett volna csinálnom. Csak egykori hallgatóim és kollégáim érdeme, hogy ennek ellenére sikerült ennyi kiváló kutatót rászabadítanunk a világra. Kedves olvasó, ha főnök vagy, tanulj az esetemből! Gondolkozz el azon, miért nem vagy elég jó főnök! Tegyel többet a hallgatóidért, beosztottaidért, te még megteheted!

A HUN-REN-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport bemutatása

Mező Gábor^{1,2}, Uray Katalin¹, Bősze Szilvia^{1,3}

¹HUN-REN-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

²ELTE, Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

³Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, SE AOK

Summary

The HUN-REN-ELTE Peptide Chemistry Research Group, founded in 1961, has become an internationally recognized center for peptide research. The group has a long history, with prominent leaders like Győző Bruckner, Árpád Kucsman, Kálmán Medzihradszky, and Ferenc Hudecz. Since 2017, Dr. Gábor Mező has led the team, which now includes the current team of three senior research fellows, two postdoctoral researchers, and one research assistant. Our primary focus has been on peptides and their active conjugates that combat tumors and microbial infections. After designing, synthesizing, and chemically characterizing the compounds, we identified their structure-activity relationships. We developed new peptide conjugates capable of recognizing tumor stem cells, a property not previously reported. Our research has uncovered agents effective against intracellular pathogens (bacteria, viruses) and discovered novel carrier peptides. To characterize the carrier peptides and peptide conjugates, we used spheroids that mimic tissue environments. Additionally, we developed submersible co-culture systems to model tissue barriers. The group has a strong tradition of training its members in peptide design, synthesis, and both chemical and in vitro functional characterization. We aim to develop this expertise through training for undergraduate and PhD students who join the group. (<https://peptid.chem.elte.hu/index.html>)

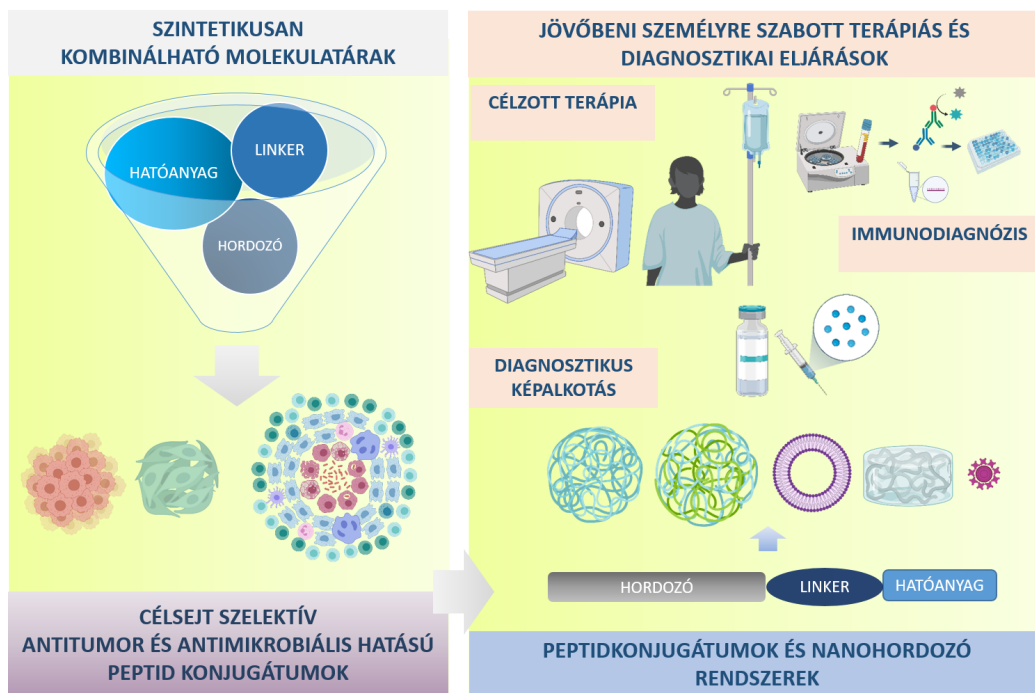
Peptidek és származékaik terápiás alkalmazásának lehetőségei, főbb kutatási irányok

A különböző betegségek gyógyításában fontos szerepet játszanak a szerves kis molekulatömegű kemoterápiás szerek, amelyekre érvényes a „Lipinski-féle 5-ös szabály” [1]. Jelenleg a klinikumban alkalmazott gyógyszerek kb. 83%-a tartozik ezek közé. Ezeknek a gyógyszereknek a legnagyobb hátránya, hogy nem specifikusak, nem szelektívek és számos mellékhatással rendelkezhetnek. Általában gyorsan kiürülhetnek a szervezetből, így folyamatos szedésükre lehet szükség, ami gyógyszer rezisztenciához vezethet.

Már a múlt században a kutatók egyre jobban megértették az emberi szervezet működését, rájöttek, hogy nemcsak a fehérjéknek, hanem a szintén aminosavakból felépülő, de kisebb lánc hosszúságú (2-50 aminosavból álló) peptideknek is jelentős szabályozó funkcióik vannak (pl. inzulin). Más hormon peptidek esetében is azt tapasztalták, hogy biológiai hatásukat igen kis koncentrációban, receptorokon keresztül specifikusan fejtik ki. Ezek a tulajdonságok jelentős előnyt jelenthetnek a kismolekulás gyógyszerekkel szemben [2]. Bár az első terápiás célra alkalmazott peptideket izolálással nyerték emlőszövetekből, ez a módszer nem lehetett hatékony, mivel ezek mennyisége a szervezetben nagyon alacsony. Ezért előtérbe kerültek a szintetikus módszerek, amelyek alapjait Emil Fischer fektette le a 20. század első éveiben, aki a peptid elnevezést is bevezette (1902) [3]. Láthatjuk, hogy peptidkémia nemzetközileg jegyzett tudományterületként majd egy évszázados múltat tekint vissza, és a magyar műhelyek a kezdetektől az európai élvonalba tartoztak. A peptidek szintézisének célja kezdetben – fehérjék modellezésén keresztül – a biokémiai folyamatok megértése volt. Medzihradszky Kálmán, Kisfaludy Lajos és Bajusz Sándor 1967-ben oldatfázisú totálszintézissel előállították – a gyógyászati szempontból jelentős – humán ACTH-peptidet.

A peptidkémia első fél évszázadában számos módszert dolgoztak ki az oldatban történő szintézisek hatékonyságának növelésére. Azonban az igazi áttörést Robert Bruce Merrifield

szilárdfázisú peptidszintézis eljárása hozta, amelyet 1963-ban publikált és az eljárásért 1984-ben Kémiai Nobel Díjat kapott [4]. Ezzel az automatizálható, gyors eljárással könnyen lehetett nagyobb peptideket is rövid időn belül előállítani. Azonban ahhoz, hogy a módszer általánossá váljon és forradalmasítsa a peptidkémiai kutatásokat a nagyhatékonyságú folyadék-kromatográfia elterjedésére is szükség volt, hogy a termékhez hasonló kémiai karakterű szennyezéseket el lehessen távolítani. Természetesen a szilárdfázisú peptidszintézis területén is jelentős fejlődések történtek az azóta eltelt időben, amelyek közül érdemes kiemelni Sheppard és Atherton által bevezetett Fmoc/tBu technikát, amely kíméletesebb módszereket alkalmaz a szintézis során [5]. Mindezek szükségesek voltak ahhoz, hogy egyre nagyobb számban kerüljenek peptidalapú vegyületek klinikai kipróbálásra. Jelenleg több mint 80 peptid vagy peptidalapú gyógyszer van forgalomban és számuk rohamosan emelkedik, továbbá több mint 800 ilyen típusú vegyület van a klinikai kipróbálások valamelyik fázisába. A forgalomba került peptidalapú készítmények cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegségek, gyomor-bélrendszeri betegségek, egyes daganattípusok, fertőző betegségek kezelésére alkalmazzák, de szerephez jutnak diagnosztikumként is, a fájdalomcsillapításon át a *multiple sclerosis* és a HIV terápiájáig. Mindezek az adatok azt mutatják, hogy a peptidekkel végzett kutatások nagy jelentőségűek. Figyelembe véve hatalmas terápiás potenciáljukat, piaci kilátásaikat, a peptidek továbbra is vonzzák a kutatási erőfeszítéseket és az ipari partnereket [2,6]. A peptidek hátránya – többek között – az alacsony mértékű biohasznosulás és *in vivo* instabilitás, ezért a kutatások a hátrányok kiküszöbölésére fokozottan fókuszálnak. A kutatások ma – a természetes eredetű peptidek mellett – az optimalizált sajátosságú peptidek racionális tervezésével folytatódtak. Az *in silico* módszerek, a molekuláris biológia, a peptidkémia, az *in vitro* és *in vivo* modellrendszerek alkalmazása jelentős előrelépést tettek lehetővé a peptidek sajátosságainak optimalizálása területén. Összefoglalónkban rövid áttekintést nyújtunk a kutatócsoportunkban zajló munkákról, a peptidek alkalmazhatóságáról gyógyszerhordozóként és diagnosztikai reagensként.



Created with Biorender.com

1. ábra. A HUN-REN-ELTE Kutatócsoportban peptidalapú vegyületekkel és azok konjugátumaival zajló kutatómunka vázlatos összefoglalása jövőbeni lehetséges terápiás alkalmazások tükrében (<https://peptid.chem.elte.hu/index.html>). Forrás: saját szerkesztésű ábra, részben Biorender.com alkalmazással készült.

A HUN-REN-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport tevékenysége

A Kutatócsoport laborjai (először az MTA, majd az Eötvös Loránd Kutatási Hálózat, ELKH, jelenleg pedig a Magyar Kutatási Hálózat, HUN-REN irányítása alatt) az Eötvös Loránd Tudományegyetem, ELTE látgymányosi területén a Természettudományi Kar Kémiai Intézetének épületében találhatóak. A kutatócsoport első magyarországi műhelyként 1961-ben kezdte meg munkáját Bruckner Győző vezetésével, majd 1972-től Dr. Kucsman Árpád irányította. Dr. Medzihradszky Kálmán akadémikust (1990-1999) követően – 1999-től Dr. Hudecz Ferenc irányította a kutatómunkát 2017-ig. A jelenlegi vezető, Dr. Mező Gábor – aki közel 40 éve csoporttag – 2017. júliusától tölti be ezt a pozíciót. A kutatócsoport vezetőjén kívül három szenior kutató (tud. főmunkatárs), két fiatal posztgraduális (tud. munkatárs) és egy tudományos segédmunkatárs alkotja a csoportot (<https://peptid.chem.elte.hu/index.html>) A csoport jövőre 65 éves fennállása óta folyamatosan hozzájárult a peptidokkal kapcsolatos kutatások sikeréhez, nemzetközileg elismert peptidkémiai központként. Kutatási témáink – összhangban a peptidkémia rohamos fejlődésével – az aktuális trendekkel párhuzamosan alakulva fejlődtek. Egyedülálló csoportunkban az a gyakorlat, hogy a csoporthoz tartozó kutatók mind a peptidok tervezésében, szintézisében, felhasználási lehetőségeik megítélésében, mind kémiai és funkcionális jellemzésükben specialistákká válnak. Erre törekszünk a csoporthoz csatlakozó TDK, szaklaboratóriumi és PhD diákok képzése során is.

A Kutatócsoport tumorok és mikrobiális fertőzések ellen hatékony, valamint kimutatásukra alkalmas biológiailag aktív peptidokkal és konjugátumaikkal foglalkozik. A tervezést, szintézist és kémiai jellemzést követően a peptidok és a biokonjugátumok szerkezet-hatás összefüggéseit tártuk fel, elsősorban hatóanyagok célzott sejtbejuttatása és szelektív diagnosztikai eljárások kidolgozása területén (1. ábra). A célzott sejtbejuttatás lényege, hogy a hatóanyagot egy, a célsejtet (tumor- vagy fertőzött sejt) szelektíven és nagy affinitással felismerő hordozóhoz (munkáinkban peptidalapú vegyületekhez) kapcsoljuk, és az így nyert konjugátumokból a célsejtbe jutást követően a hatóanyag intracellulárisan szabadul fel.

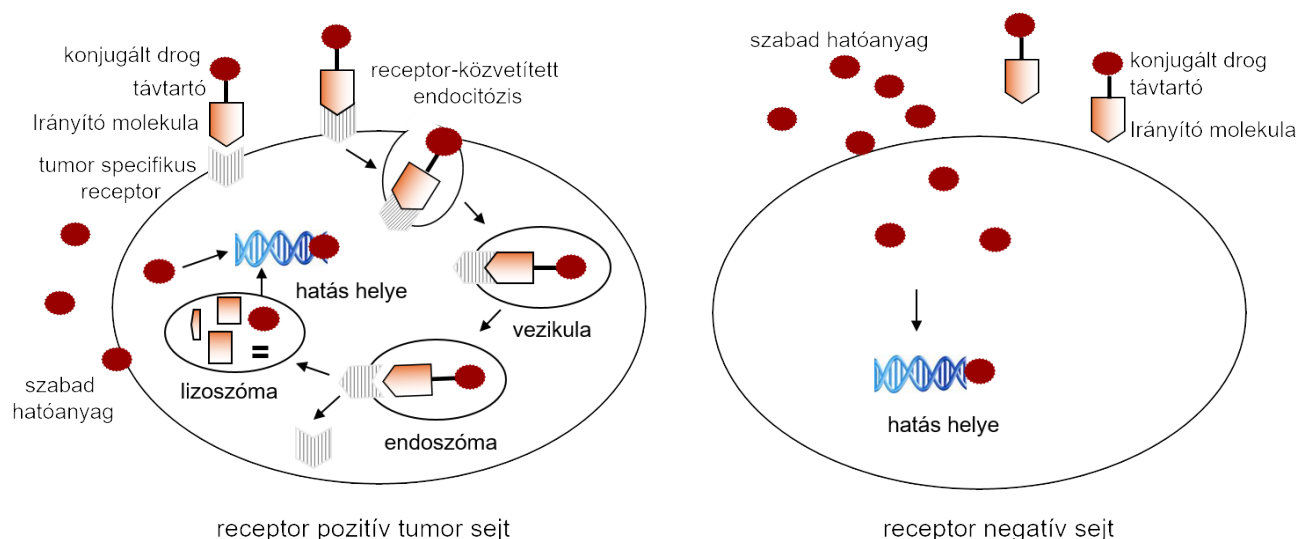
A tumor orientált kutatásainkban megoldást kerestünk a kiújulásért felelős rezisztens sejtek (ezek között a kiemelten fontos tumor őssejtek) eliminálására is. Kihívás ezen a területen, hogy a rezisztens sejtek, valamint a tumor őssejtek száma, sejt felszíni receptor készlete limitált a szenzitív tumorsejtekhez viszonyítva. Arra törekedtünk, hogy olyan vegyületeket tervezzünk, amelyek önmagukban vagy kombinációban képesek lehetnek elpusztítani mind a szenzitív, mind a rezisztens tumorsejteket. Kutatásaink másik fő területe az intracelluláris kórokozók (baktériumok, vírusok) elleni hatóanyagok fejlesztése, valamint a vegyületek célbajuttatása a fertőzött gazdasejtekbe peptidalapú biokonjugátumok és koloidális hordozó (nanorészecskék, liposzómák) rendszerek alkalmazásával. Kiemelten foglalkoztunk rezisztens baktériumok elleni, új hatásmechanizmusú vegyületekkel, antituberkulotikumokkal, valamint Sars-CoV-2 ellenes hatóanyag jelöltekkel. Ezeket a munkákat nagyban segítették a csoporthoz tartozó mikroanalitikai laboratórium, valamint a közel 30 éve kiépített sejttenyésztő- és immunkémiai labor.

A kutatócsoportban 2017-2021 között 130, 2022-től napjainkig 62 (1999 óta 457) teljes angol nyelvű tudományos publikáció jelent meg nemzetközi referált folyóiratokban. MTA doktora fokozatot 1999 óta ketten szereztek, egy kolléga az MTA levelező, majd rendes tagja lett. A kutatócsoport vezetője Széchenyi István professzori ösztöndíjas, négyen MTA Bolyai János

kutatási ösztöndíjat nyertek el. Munkatársaink közül négyen az ELTE akkreditált PhD-programokban témavezetők (Kémia és Biológia Doktori Iskolák). 2017 óta 10 hallgató szerzett PhD fokozatot csoportunk tagjainak témavezetésével vagy társtémavezetésével (1999 óta 33). Jelenleg további négy PhD hallgató témavezetője vagy társtémavezetője a kutatócsoport tagja. A kutatócsoportban 2017-2021 között 33, 2022 óta 14 hallgató készített diplomamunkát (1999 óta 192). 2017 óta 5 hallgató készített Tudományos Diákköri dolgozatot, közülük összesen 4 hallgató nyert helyezést a házi, vagy az Országos TDK Konferencián (1999 óta 44 hallgató készített 42 TDK dolgozatot, 16-an nyertek helyezést Országos TDK Konferencián).

Jövőbeni, célzott tumorterápiára alkalmas szintetikus peptidalapú konstrukciók fejlesztése

A rosszindulatú megbetegedések gyógyítására a műtéti beavatkozás és a sugárterápia mellett a hagyományos kemoterápia a legáltalánosabban alkalmazott módszer. Mindegyik terület jelentős fejlődésen ment át az utóbbi évtizedekben javítva azok hatékonyságát, de továbbra sem beszélhetünk a tumoros megbetegedések teljesen sikeres gyógyításáról. A kemoterápia esetén az alkalmazott gyógyszerek szelektivitásának hiánya és az ellenük kialakuló rezisztencia a fő probléma, ami számos, többek között gyógyszer-specifikus mellékhatáshoz vezethetnek. Ennek kiküszöbölésére nyúltak vissza a kutatók a kemoterápia fogalmát bevezető Paul Ehrlich 1907-ben megfogalmazott mágikus golyó (Zauberkegel, Magic Bullet) elméletéhez, amely a gyógyszer molekulák parazitákba való specifikus bejuttatására irányult [7]. A tumorok elleni küzdelemre kivetítve ez azt jelenti, hogy a hatóanyagot egy olyan irányító molekulához kötik, amely tumorspecifikus vagy a tumorsejteken túlexpresszáldott receptorokat ismer fel. Ezek a receptorok az egészséges sejteken nem, vagy csak elenyésző mennyiségben fordulnak elő, így a hatóanyag tumorsejtbe való szelektív bejuttatása biztosított (2. ábra) [8].

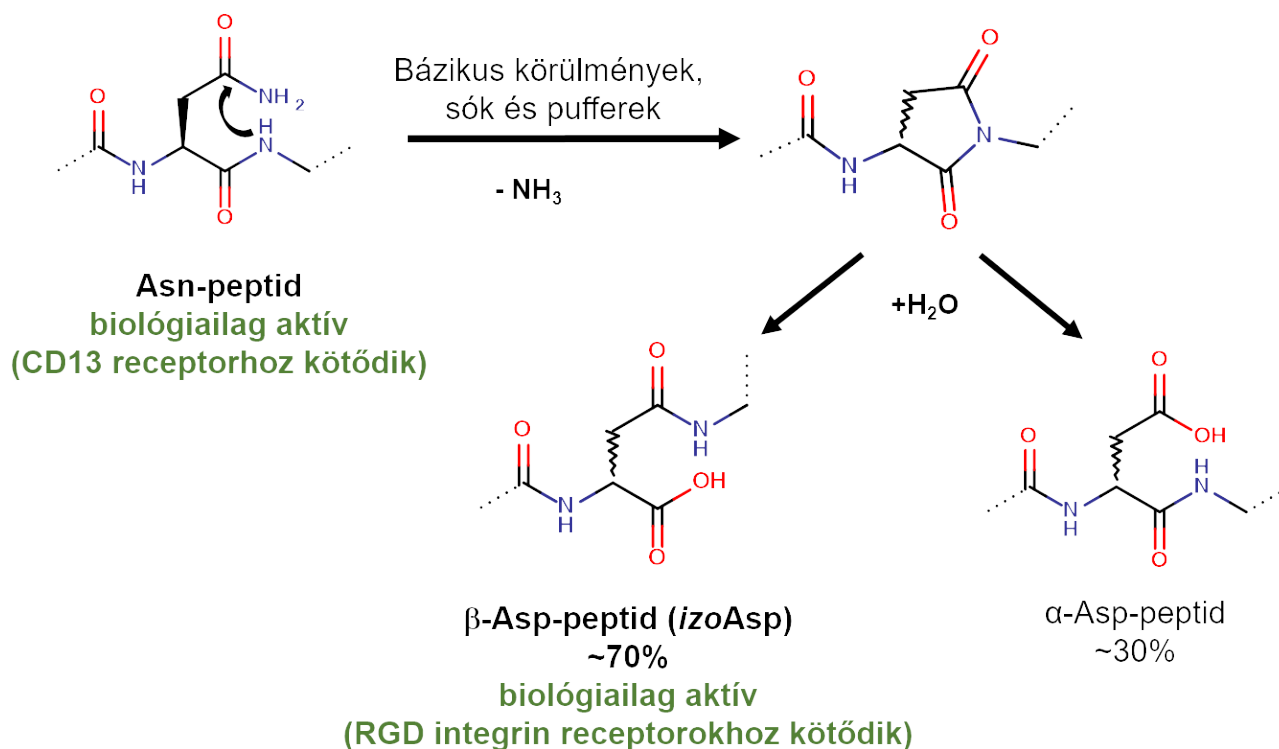


2. ábra. A célzott/irányított tumorterápia elve. A szabad hatóanyaggal szemben, az irányító molekulához kapcsolt hatóanyag csak a megfelelő receptorokat tartalmazó sejtekbe jut be. Ez biztosítja a tumorszelektivitást.

Ezt az elvet a tumorterápiás kutatásokban Dr. Szekerke Mária, a kutatócsoport első generációjának tagja, a korát megelőzve, már az 1960-as években kezdte alkalmazni. Az első, általa alkalmazott irányító molekulák természetes fehérjék (pl. HSA), illetve polilizin-gerincű elágazó láncú polimer polipeptidek voltak [9]. Közel harminc éves intenzív kutató munka eredményeként két olyan polipeptid konjugátumot sikerült előállítani (cAD-EAK (Dr. Hudecz

Ferenc) és Ac-EAK(MI1544) (Dr. Mező Gábor)), amelyek leukémiás, illetve emlőtumoros egerek teljes gyógyulását eredményezték, szignifikáns mellékhatások nélkül [10,11]. Azóta számos egyéb típusú nanorészecskét alkalmaztak gyógyszer szállító rendszerekben a világ ezen a területen dolgozó kutatói.

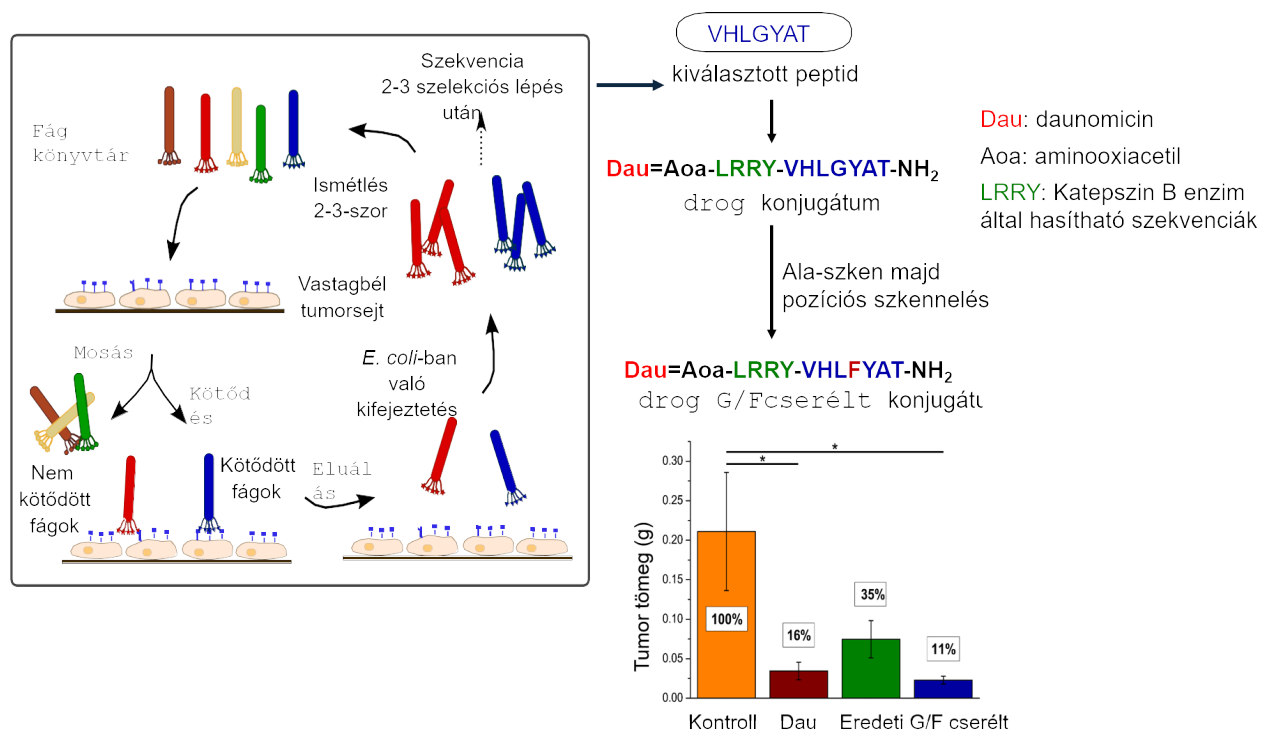
A kutatócsoport munkájában a következő nagy ugrást a peptidalapú irányító molekulák kifejlesztése volt a 2000-es évek első évtizedében. A Dr. Mező Gábor által irányított kutatások azért irányultak a kisebb méretű peptidek felé, mert azok jobb reprodukálhatósággal, jól definiált szerkezettel rendelkeztek a polimerekhez képest, így alkalmasabb gyógyszerjelöltek lehettek. Ehhez társul jobb receptorfelismerő képességük, amely a hatékonyságot növelheti úgy, hogy közben a dózist lehet csökkenteni, vagyis árban is kedvezőbb. Ezen kutatásokkal párhuzamosan kialakult ellenanyag – drog konjugátumokkal szemben pedig szintén az olcsóságuk és a nagyobb tumorszövet permeabilitásuk emelhető ki előnyként. A csoportban kifejlesztett első ilyen irányító peptidhordozó az oligotuftsín ((TKPKG)_n, ahol n=1-4) volt, ami neuropilin-1 receptorhoz kötődik és kemotaktikus aktivitással és immunstimuláló hatással is rendelkezik [12]. A metotrexáttal készült konjugátumaik alkalmazásával egyben bevezettük a Chemotactic Drug Targeting elnevezést is [13]. Később előtérbe kerültek a hormon peptid – drog konjugátumok, elsősorban a GnRH (gonadotropin-releasing hormon) daunomicin (Dau) konjugátumok. Ezek segítségével meghatároztunk olyan hatékony linker rendszert (a hatóanyagot és az irányító peptidet összekapcsoló egység), amely biztosítja a konjugátum stabilitását a véráramban, de aktív metabolit felszabadulását segíti elő a tumorsejtbe jutás után a lizoszómákban [14]. Ez volt az oxim-kötés, amelynek segítségével hosszú optimalizálás után elértük, hogy orthotopikusan beültetett vastagbél tumoros egerekben a tumornövekedést 90 %-osan gátoljuk [15].



3. ábra. Az NGR peptidek átrendeződése más biológiai funkcióval rendelkező izoDGR peptidekké, mely kettős hatást eredményezhet.

Két receptor típus az ún. RGD-integrin receptorok és az Aminopeptidáz N (CD13) receptor nagy mennyiségben megtalálható a tumorsejteken és az újonnan képződő ereken, amelyeknek fontos szerepe van a tumor kifejlődésében, ezért azok elpusztítása is része lehet a hatékony tumor ellenes terápiának. Az Asn-Gly-Arg (NGR) tripeptidet tartalmazó szekvenciák ez utóbbit ismerik fel. Azonban ez a tripeptid szakasz hajlamos egy ammónia veszteséssel izomerizálódni és *izo*Asp-Gly-Arg (*izo*DGR) szekvenciává alakulni, ami viszont az RGD-integrineket ismeri fel (3. ábra). Ezért számos NGR szekvenciát tartalmazó ciklopeptidet állítottunk elő, amelyekkel szerkezet hatás összefüggéseket végeztünk [16]. Megállapítottuk azokat a paramétereket, amelyek szerepet játszanak ebben az átalakulásban. Ezek segítségével tudtunk olyan NGR peptid – Dau konjugátumokat készíteni, amelyek kettős specifitással rendelkeznek (dual targeting) [17]. Az NGR ciklopeptidjeinket sikeresen alkalmazták képalkotó, tumordiagnosztikai eljárásokban (kisállat PET-CT) [18].

Több fág-bemutató eljárással kiválasztott peptid szekvenciáját optimalizáltuk alanin-szken és pozíciós szkennelés segítségével, igazolva azt, hogy a kiválasztott peptidek szekvencia módosításával elő lehet állítani hatékonyabb (jobb receptorkötődés, nagyobb sejtbejutás, hatékonyabb metabolizmus) konjugátumokat. Bizonyos esetekben azt is igazoltuk, hogy mi a peptid target receptora, így jutottunk el a Hsp70 receptorhoz, amely fontos szerepet játszik a tumorok elleni immunvédekezésben. Az így előállított konjugátumunk szintén közel 90 %-os tumornövekedés-gátlást eredményezett (4. ábra) [19]. Azt is igazoltuk, hogy nem az irányító peptideken lévő drog molekulák száma a fontos, hanem azok pozíciója, mert ez befolyásolja a receptorhoz való kötődést és a metabolizmust, vagyis a hatékony metabolit felszabadulását [20].

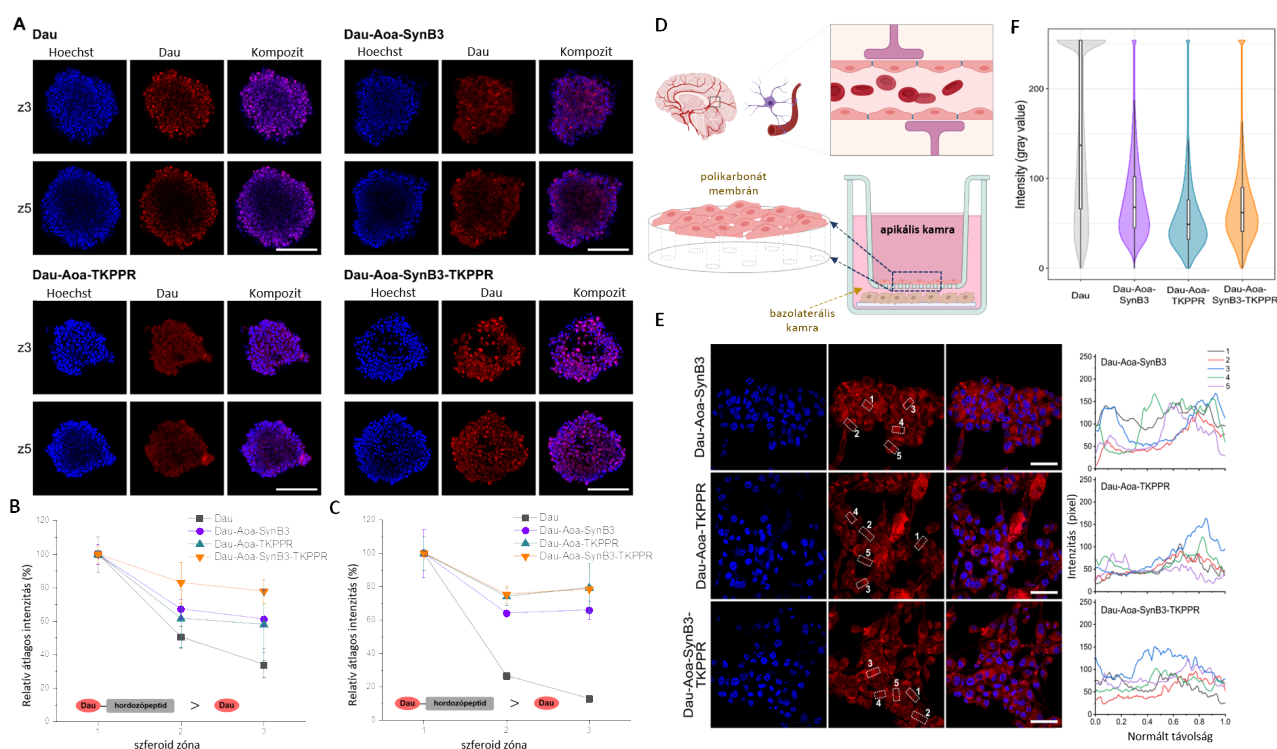


4. ábra. Irányító peptid szerkezetének optimalizálása a konjugátum hatékonyságának növelésére.

Mivel számos tumor típus létezik más-más receptor készlettel, ezért számos irányító molekulára lehet szükség. Ezért sokféle tumortípusra kifejlesztettünk irányító molekulákat (pl. vastagbél-,

hasnyálmirigy-, emlő-, prosztatata-, tüdőtumorkra, melanómára és glioblasztómára) lefedve a leggyakoribb és/vagy legnagyobb mortalitást mutató tumorokat [21]. Jelenleg ezen irányító peptidek daunomicinnél hatékonyabb gyógyszer konjugátumainak szintézise és vizsgálata folyik laboratóriumainkban [22].

Munkánk során olyan glióma elleni hatóanyag-peptid konjugátumokat, amelyekben hordozópeptidként tuftsint és a vér-agy gáton átjutó SynB3 peptidet és ezek kombinációját (tandemizált peptidet) alkalmaztunk (5. ábra). A vér-agy gát modellezésére egy egyszerű transzwell-alapú endotél-glióma ko-kultúrát fejlesztettünk. Szöveti miliót mimikáló szferoidokat alkalmaztunk a konjugátumok penetrációjának összehasonlítására. Bizonyítottuk, hogy a szferoidokba a konjugátumok penetrációs képessége nagyobb, mint a szabad Dau hatóanyagé [23].



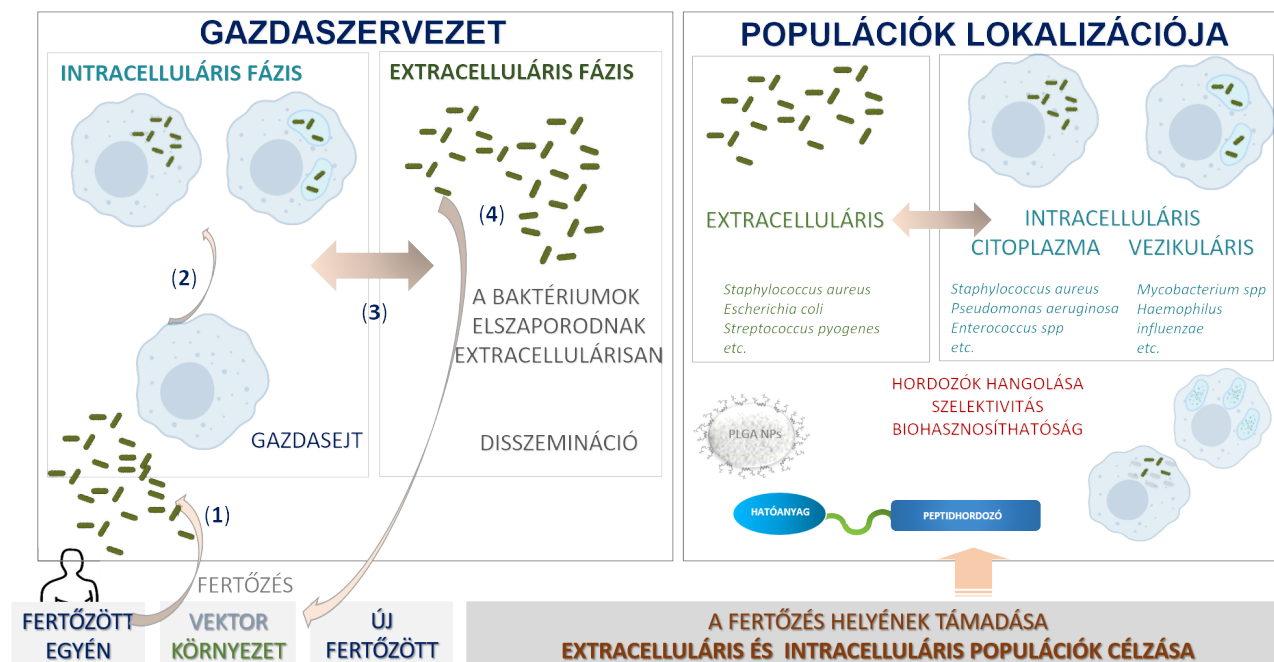
5. ábra. Glióma elleni hatóanyag-peptid konjugátumok penetrációs sajátosságainak jellemzése az általunk fejlesztett, szöveti miliót modellező in vitro szferoid és vér-agy gátat mimikáló transzwell rendszeren (A panel). Szabad daunomicin (Dau) hatóanyag és Dau-peptid konjugátumok (Dau-SynB3, Dau-TKPPR, Dau-SynB3-TKPPR) penetrációja U87 glióma szferoidokon (konfokális mikroszkóp felvételek az egyes szferoidokról z3 és z5 mélységben, kék: sejtmag, piros: Dau/Dau-konjugátum, kék/piros: két csatorna kompozit). (B) Szabad Dau és Dau-konjugátumok mélységi penetrációs profiljai három zónában U87 glióma és (C) MDA-MB 435Br szferoidokon; (D) a vér- agy gátat modellező in vitro transzwell ko-kultúra glióma – HUVEC endotél sejtekkel, a transzwell apikális polikarbonát membránján a HUVEC endotél sejtek, a bazolaterális kamra alján a U87 glióma sejtek üveglemezre osztva, a kezelés során a kezelő oldatok az apikális kamrába kerültek; 50 μ M, 45 perc (E panel) Dau-konjugátumok transzwell ko-kultúra monorétegeken való penetrációjának összehasonlítása; konfokális képeken (kék: sejtmag, piros: Dau/Dau-konjugátum, kék/piros: kompozit); az intenzitásértékek elemzése (pixel intenzitások), (F) a konjugátumok penetrációjának statisztikai analízise, amely bizonyítja hogy a konjugátumok közül a Dau-SynB3-TKPPR kombinált szekvenciájú peptid penetrációja a legnagyobb mértékű.

Kutatásaink során rájöttünk arra, hogy a rezisztens vagy pl. a tumoros sejtek elpusztítása nélkül nem tudunk teljes sikert elérni még a célzott terápiával sem. Ezek a rezisztens sejtek és tumoros sejtek viszont sokszor más típusú receptorral rendelkeznek és a receptorok száma alacsonyabb, mint az érzékeny tumoros sejteknek, így ezekre nehéz célzott terápiát kifejleszteni. Ennek ellenére jelenleg olyan kísérleteket folytatunk, ami ezen sejtípusokra is kiterjed. Kétféle megközelítést követünk. Olyan receptorokat keresünk (pl. nukleolin, Hsp70), amelyek mind a

szenzitív, mind a rezisztens tumorsejteken megtalálható, így egy konjugátummal tudjuk valamennyi tumortípust elpusztítani. A másik, hogy külön fejlesztünk konjugátumot a tumor őssejtekre (pl. CD44, CD133 specifikus peptidek) és külön az érzékeny tumorsejtekre (a már kezünkben lévő variánsok) és a két konjugátum kombinációját alkalmazzuk a terápiában. Itt tart kutatócsoportunk jelenleg a célzott tumorterápiára alkalmas gyógyszerjelöltek kutatásában.

Intracelluláris kórokozók ellen hatékony szerek és hordozórendszerek fejlesztése

Nagy kihívás az egészségügy számára az újabb multidrog-rezisztens baktériumtörzsek megjelenése. Ezekre a mikroorganizmusokra a jelenleg alkalmazott antimikrobiális szerek nem hatnak. A WHO prognózisa szerint 2050-re a bakteriális fertőzésekben elhunytak száma évente eléri a tízmillió főt. A patogén baktériumok a „klasszikus” csoportosítás szerint – a szervezetbe történő bejutást követően – vagy extracelluláris vagy intracelluláris (gazdasejt) környezetben találhatóak, és okoznak klinikai tüneteket. Több közlemény jelzi, hogy az extracellulárisnak tekintett baktériumok közül több (pl. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*) képes intracelluláris jelenlétre is (pl. professzionális immunsejteknek tekintett makrofágokban (6. ábra) [24]. Az intracelluláris baktériumoknak eliminálása a sejtekből különösen nehéz, és a sejten belüli baktériumok „rejtőzködnek” (látens fertőzöttség). A látens fertőzöttség veszélyezteti a legyengült immunrendszerűeket (pl. idős korúak, transzplantáltak, autoimmun és daganatos betegek). Fontos és elkerülhetetlen a meglévő, illetve újonnan fejlesztett antimikrobiális vegyületek megfelelő célbajuttatása gazdasejtekbe, amely kutatási területen szintén nagy szerep jut majd a gazdasejtek felszínén jelenlévő struktúrákra specifikus peptid típusú vegyületeknek [25].

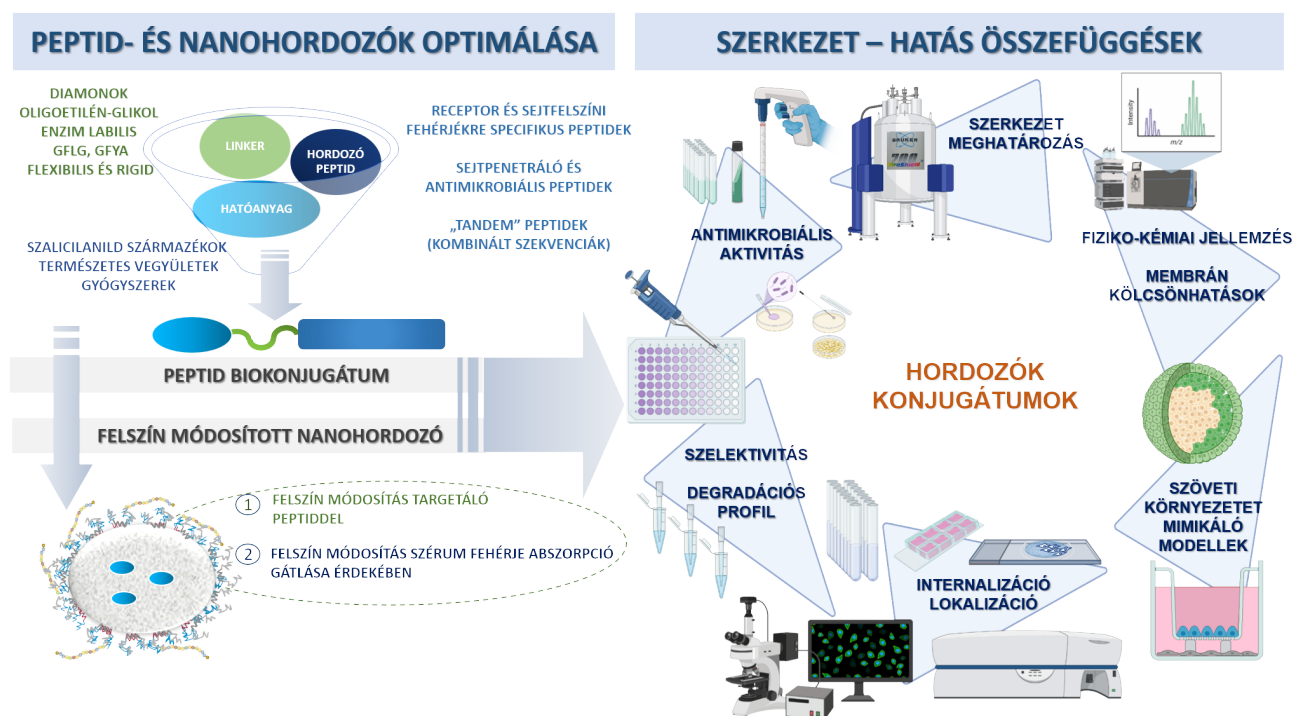


6. ábra. A baktériumok extracelluláris és intracelluláris életciklusának váltakozása a gazdaszervezetben belül. (1) a fertőzés átvitele - fertőzött egyénről, vektorról vagy környezetből (víz, talaj stb.) -, (2) intracelluláris állapot, (3) az intracelluláris baktériumok (fenotípus kék) megjelenése extracellulárisan (lehetséges a fenotípusok közötti váltás), ami szisztémás fertőzéshez vezet, (4) extracelluláris baktériumok (fenotípus: zöld) kikerülése a környezetbe, vektorba és új gazdaszervezetbe [26].

Fontos megjegyezni, hogy az önmagukban antimikrobiális vegyületek szintén lehetnek peptid típusú vegyületek is. Számos antimikrobiális peptidet (AMP) fedeztek fel [27]. Az AMP-k

növényi, állati és emberi szervezetben is megtalálhatók, 12–50 aminosavból álló peptidek, amelyek gátolják különböző mikróbak szaporodását, vagy képesek elpusztítani azokat. A rezisztencia kialakulásának hiánya elsősorban azzal magyarázható, hogy az AMP-k széles hatásspektrummal rendelkeznek, ugyanakkor az antibiotikumok és egyéb antimikrobiális vegyületek általában adott „célpontokat” (metabolikus folyamat, célfehérje stb.) támadnak [28]. Fontos lehetőség, hogy ezen peptidek, akár kombinálva más szekvenciákkal (tandemizált peptidek) alkalmazhatók hordozó peptidekként is [23] [29].

Kutatócsoportunk a fentebb ismertettettek miatt évtizedek óta – hazai és nemzetközi együttműködések keretében – foglalkozik antibakteriális, antivirális hatású vegyületek szerkezet – hatás összefüggéseinek vizsgálatával. Ezen hatóanyagjelöltek, illetve a klinikumban már alkalmazott antimikrobiális szerek gazdasejt specifikus célbajuttatására szállítórendszereket fejlesztünk. Ezen hatóanyag szállítók között különböző eredetű, sajátosságú és intracelluláris lokalizációjú hordozó peptidek optimálásával foglalkozunk. Munkánk során új, irodalomban nem szereplő *in vitro* antituberkulotikus hatású szubsztituált származékokat állítottunk elő, és a vegyületeket kémiai, funkcionálisan jellemeztük (7. ábra). Az új, szalicilanilid alapú vegyületek sejtbejutási képességük növelése érdekében különböző pl. tuftsin típusú hordozó peptidekhez kapcsoltuk. Ezen hatóanyag konjugátumok fiziko-kémiai és *in vitro* funkcionális jellemzését végeztük el [30][31][32][25] [33][34].

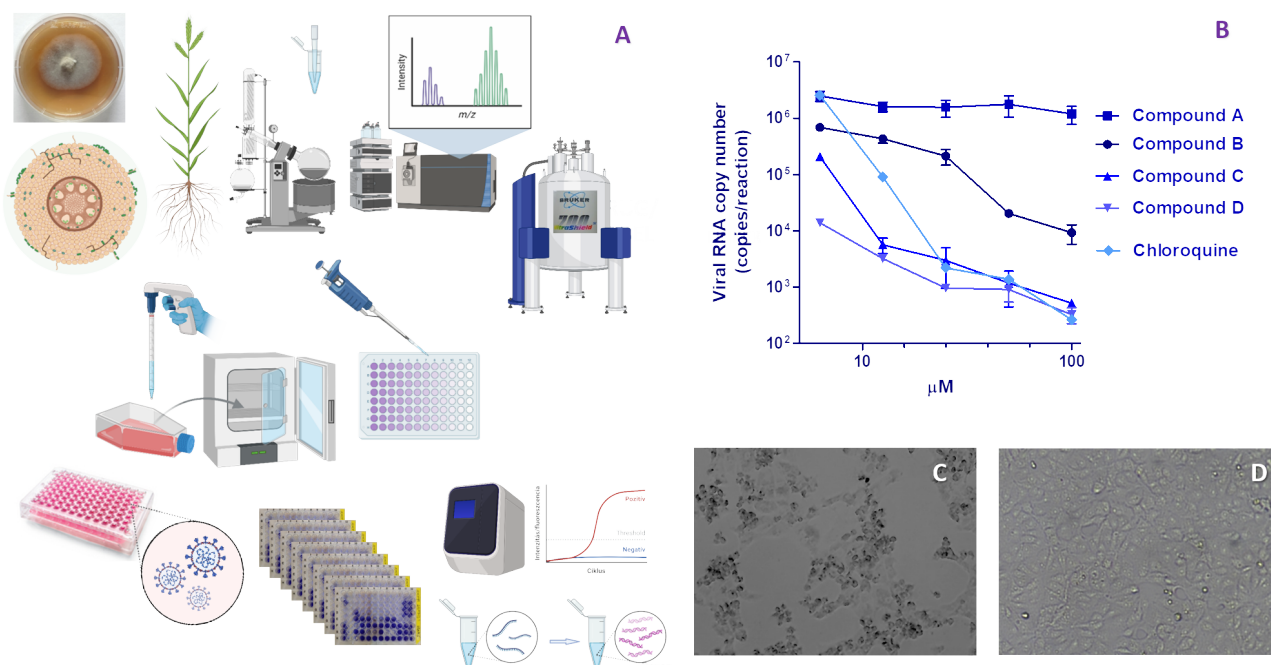


7. ábra. A kísérleti munka menete és stratégiája. A munka során az egyes kórokozók ellen hatékony vegyületeket definiálunk (szintetikus és természetes eredetű vegyületek, klinikumban alkalmazott gyógyszerek). Megfelelő hordozó peptid jelölteket szintetizálunk (gazdasejt receptor – és sejt felszíni struktúra ligandok, sejt penetráló és antimikrobiális peptidek, valamint ezen szekvenciák kombinált, tandemizált változatai). A hatóanyagok és a peptidek alkalmazásával biokonjugátumokat állítunk elő. Ezen biokonjugátumok, önmagukban és nanohordozók felszínmódosítására alkalmasak a célsejtekbe történő célbajuttatás érdekében. Az egyes hatóanyagok, peptid hordozó jelöltek, biokonjugátumok kémiai és *in vitro* jellemzését végezzük el. Az *in vitro* jellemzés során a vegyületek szelektivitását humán sejteken, antimikrobiális hatását a kórokozók tenyésztésén teszteljük. A peptidhordozókat és a biokonjugátumokat a 2D sejt kultúrákon végzett tesztek követően, a szöveti környezetet modellező határreteg rendszereken és szferoidokon vizsgáljuk.

A célzott hatóanyag-szállításra különböző virális [35], növényi eredetű [36], valamint ún.

tandemizált szekvenciájú peptid szerkezeti és *in vitro* biológiai jellemzését végeztük el. Az 5- és 6-karboxifluoreszcein (Cf) esetén igazoltuk, hogy a fluoreszcens jelölés és helyzete (5-, illetve 6-) hatással lehet a sejtpenetrációra. Kísérletekkel igazoltuk, hogy az internalizáció mechanizmusa energiafüggő és bizonyítottuk, hogy a szekvenciális különbségek függvényében a Cf-peptidok internalizációt követő, sejten belüli lokalizációja eltérhet [36].

Ezen peptidhordozó típusok, valamint a hatóanyag – peptid konjugátumok funkcionális jellemzésére monolayer és különböző szöveti miliók modellezésére alkalmas *in vitro* modelleket fejlesztettünk. A 3D szferoid és ko-kultúra transzwell rendszerek hordozó peptidok jellemzésére optimaltunk. Ezen egyszerű, *in vitro* szöveti modellek alkalmazásával a hordozók internalizációs, penetrációs sajátságai, szelektivitásuk összehasonlítható módon jellemezhető és bizonyítható, hogy a hordozók kémiai sajátságai kontroláltan változtathatók a biohasznosíthatóság, az intracelluláris lokalizáció hangolása, valamint a szelektivitás növelése érdekében [23][37][38][25].



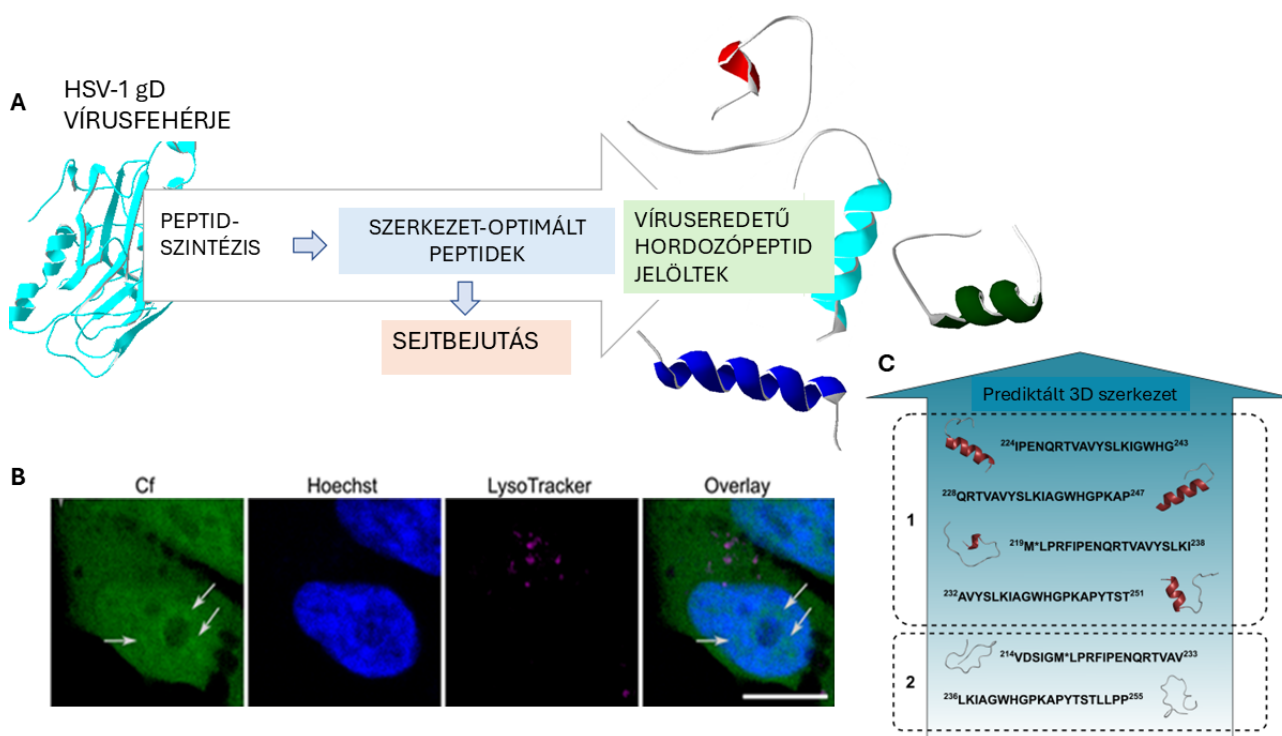
8. ábra. Az antivirális, természetes eredetű vegyületek meghatározásának menete, a munka stratégiája. (A) a vegyületek izolálása, tisztítása, szerkezetmeghatározása, a vegyületek szelektivitásának meghatározása Vero E6 Sars-CoV-2 gazdasejt modellen, monoréteg kultúrákon, a vegyületek *in vitro* antivirális hatásának meghatározása fertőzött Vero E6 sejtkultúrán, (B) a vegyületek antivirális hatásának meghatározása, klorokin kontrolvegyülettel együtt a fertőzött sejteken, a virális RNS kópia szám ábrázolása, (C) a vírus okozta citopatogén effektus (CPE) megjelenítése fénymikroszkópos felvételen, (D) a kezelt sejtek – nem vírussal fertőzött kultúra – fénymikroszkópos felvételen.

Kutatócsoportunk munkájának fontos része az antivirális hatóanyagok fejlesztése, valamint ezen vegyületek szelektivitásának növelése. Öt évvel ezelőtt kapcsolódtunk be a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK, akkori neve: Nemzeti Népegészségügyi Központ) koordinálta „A COVID-19 járványra adott komplex járványügyi és klinikai válasz” pályázathoz tartozó kutatásba. Ezen munka során együttműködve az ELTE TTK Biológiai Intézet, Növény szerkezet- és Tanszékével új, irodalomban eddig nem szereplő, antivirális természetes eredetű vegyületeket azonosítottunk (8. ábra). Szerkezet – hatás összefüggéseket definiáltunk. Hatóanyagjelöltekre szabadalmat nyújtottunk be (P2100293, EP21191707.5, US20250248965A1). Vizsgáltuk továbbá az ún „drug-repurposing” koncepció alapján – több már

klinikai alkalmazásban lévő hatóanyag antivirális hatását szabad [39][40], illetve peptid típusú hordozókhöz kötött formában is.

Vírusfehérje szekvenciális motívumokon alapuló hordozópeptidek tervezése és fejlesztése

Egyes vírusfehérjék azon szakaszai, amelyek a vírus sejtbejutásáért felelősek, gazdasejt-specifikus kölcsönhatásra, illetve sejtbejutásra képesek. Erre példa a *Herpes simplex* vírus I gD glikoproteinje, melynek a gazdasejten levő sejtfelszíni célfehérjéjével, a nectin-1-gyel alkotott komplexének ismert a térszerkezete [41], így a kölcsönhatásban résztvevő aminosavak. A fehérje megfelelő szakaszát szintetikus peptidekkel lefedve megtaláltuk, majd optimalizáltuk azt a módosított HSV-1 gD 228-243 szakaszt, amely hatékonyan bejut nectin-1 adhézios fehérjét hordozó sejtekbe. A peptidek helikális szerkezetre való hajlama elősegítette a bejutást neuroblasztóma sejtekbe. A sejtbejutás során a vezető peptid nukleáris lokalizációt is mutatott (9. ábra). E peptid és változatai –tumorellenes vagy antimikrobiális hatóanyagot tartalmazó konjugátumok formájában – a hatóanyagok célzott sejtbejuttatásában fontos hordozópeptidek lehetnek [35].



9. ábra. Vírusfehérje alapú hordozó peptidek tervezése. (A) Az optimalizált HSV-1 gD alapú hordozópeptid kifejlesztésének sémája. (B) A vezető peptid SH-SY5Y neuroblasztóma sejteken belüli lokalizációja, konfokális pásztázó lézér mikroszkóp, skála: 10 μ m. (C) A PepFOLD adatai alapján magasabb hélixtartalmú peptidek hatékonyabb sejtbejutást mutattak [35].

Fehérjék immundomináns régióinak térképezése alapján előállított mesterséges antigének különböző alkalmazásokra

A diagnosztikai reagensok fejlesztése területén, számos kutatás bizonyította a különböző kórokozók, tumorsejtek, autoimmun kórképekben leírt immundomináns fehérjék immunválasz kiváltásáért felelős szakaszait (epitoprégiókat) reprezentáló immunogén peptidek jelentőségét. A fehérjék epitóp régióinak feltérképezése fontos a betegségek immunológiai hátterének megismerésében, és kulcsa az új típusú vakcinák, diagnosztikai reagensok vagy hatóanyagok

fejlesztésének [42][43]. Ezen szekvencia motívumokat *in silico* elemzések és adatbázisok segítségével azonosíthatjuk. Az *in silico* elemzéseket követően az immunogenitás növelését, optimalizálását további számítógépes eljárásokkal vagy szintetikus peptidszettekkel végzik (hosszabbított és rövidített, aminosavcseréket tartalmazó peptidek az epitóp régiókat reprezentáló szekvenciák alapján). A kutatások során vizsgálják – többek között –, hogy a szintetikus peptidek mutatnak-e ellenanyagkötődést, vagy indukálnak-e *in vitro*, *in vivo* immunválaszt. Számos immundomináns fehérjét (eredetét tekintve mikrobiális, tumorantigén, autoimmunitást kiváltóak) reprezentáló szintetikus peptidalapú antigén alkalmas sejtes vagy humorális immunválasz kiváltására és detektálására, hasonlóan, mint az immundomináns fehérjék. A szintetikus peptidek immunogenitása tovább növelhető a peptidek szekvenciális változtatásával, valamint a peptidek kombinálásával, illetve különböző hordozó molekulákhoz (szintetikus, elágazó láncú polimerek, szekvenciális oligopeptidek stb.) történő konjugálásával is, továbbá nanohordozókkal történő kombinálásukkal, különböző formulázási eljárásokkal. További előnye a szintetikus antigéneknek, illetve azok biokonjugátumainak, hogy ezeket a vegyületeket tovább kombinálhatjuk – akár egy konstrukcióban – és ezzel több immunválaszt kiváltó fehérje (például több kórokozóból származó) immundomináns szakaszait is reprezentálhatjuk. A szintetikus antigénekkel folytatott kutatások virágkorukat élik, hiszen mind a koronavírus járvány kapcsán, mind pedig a rezisztens baktériumok okozta fertőzések, tumoros és autoimmun kórképek esetében is terápiás megoldást jelenthetnek diagnosztikum vagy hatóanyag formájában ezek a kémiaiailag jól jellemezhető vegyületek.

A Semmelweis Egyetemen (Kutató Laboratórium-Belgyógyászati és Hematológiai Klinika), illetve az ELTE Immunológiai Tanszékével együttműködésben különféle autoimmun betegségekben jellemző, az autoreaktív ellenanyagok által támadott fehérjék epitópszervezetét vizsgáltuk. Ilyen fehérje a veseszűletett immunrendszer részét képező komplementrendszer szabályozásában fontos szerepet játszó komplement szabályozó H faktor (FH), amely a C3b komplementfehérjéhez kötődve fejti ki szabályozó hatását, és egy homológ fehérje, a CRFH is. Autoimmun atípusos hemolitikus urémiás szindrómában (aHUS) az autoellenanyagok kötődése a fehérjékhez a komplementrendszer túlműködéséhez és súlyos szövetkárosodáshoz vezet. Geysen-féle [44] tűhegyes szilárdfázisú peptidszintézissel átlapoló FH, illetve CRFH peptideket állítottunk elő, és kimutattuk, hogy aHUS páciensek szérumellenanyagai több lineáris epitópot is felismernek [45]. Neuromyelitis optica esetén hasonló, de nem azonos autoellenanyag epitóp profilt sikerült kimutatni [46]. Az eredmények segíthetnek megérteni e betegségek mechanizmusát.

Fehérjék poszttranszlációs módosulásai (PTM) – míg gyakran a fehérje működéséhez elengedhetetlenek, pl glikoziláció – autoimmun folyamatokhoz is vezethetnek. A protein arginin deimináz (PAD) enzim arginin aminosavakat alakít át citrullinná. Ennek során a fehérje töltésviszonyai és ezáltal a térszerkezete is megváltozik, megnyitva az utat autoreaktív ellenanyagok támadásának. Többek között szisztémás lupus erythematosus (SLE) (hisztonfehérje) és rheumatoid arthritis (RA) (fibrin, fillagrin, kollagén) esetén is része a betegség kialakulásának ez a folyamat. A módosult fehérje proteomikai vizsgálata arginin-citrullin átalakulás esetén az 1 Da-nál kisebb molekulatömeg különbség miatt nehézségekbe ütközik. Együttműködésben a Cornides István Tömegspektrometria Laboratóriummal (ELTE) natív, illetve arginin helyett citrullint tartalmazó szintetikus fibrin, fillagrin, kollagén illetve hisztonpeptideket mértünk különböző tömegspektrometriai módszerekkel, különböző ütközési

energiával. A citrullin szomszédságában az arginintól eltérő, jellegzetes fragmentációs mintázatot találtunk, valamint negatív elektroszpré ionizáció során a citrullin karakterisztikus 42 Da-os semlegesvesztést szenved (neutral loss). Tapasztalataink megkönnyíthetik a módosult fehérjefragmensek azonosítását [47][48].

A kutatócsoport pályázataai és nemzetközi és hazai együttműködései

A cikkben ismertetett főbb kutatásainkat az OTKA és NVKP pályázatok mellett az EU is támogatta. Aktív részesei voltunk egy MCSA-ITN (HORIZON 2020) pályázat elnyerésének és sikeres megvalósításának. A MAGIC BULLET pályázat keretében német, olasz, finn egyetemekkel működünk együtt és olyan gyógyszergyártó/fejlesztő cégekkel kooperáltunk, mint pl. a Bayer AG, Heidelberg Pharma, Italfarmaco. A pályázat keretében 15 PhD hallgatót tudott foglalkoztatni a konzorcium, akik közül egy német és egy olasz hallgató végzett a csoportunkban. A 4 éves ciklus után az EU megfelelő bizottsága olyan pozitívan értékelte a tudományos eredményeket és a PhD képzést, hogy további 4 évvel meghosszabbította a projekt folytatását (MAGIC BULLET Reloaded). A konzorcium ekkor kiegészült további angol, svájci és német egyetemekkel. Ennek keretében egy újabb olasz hallgató fejezte be PhD képzését, idén szeptemberi védéssel. Antitumor (autofágia indukáló), antibakteriális és gombaellenes hatóanyagok tervezése, szintézise és funkcionális jellemzése témában 2009 óta dolgozunk együtt a Faculty of Pharmacy (Hradec Králové) Charles University (Prague) intézet munkatársaival. Az együttműködés témavezetői: Prof. Jarmila Vinšová, Dr. Martin Krátky. Rajtuk kívül jelen időszakig 7 PhD hallgató vett/vesz rész a munkában. A kollaborációt eddig 14 tudományos cikk dokumentálja a 2011–2025 években.

A hazai műhelyekkel történő együttműködések és közös pályázatok tekintetében szintén széles a paletta, hiszen az alábbi intézményekkel és kollégákkal évtizedek óta dolgozunk. A teljesség igénye nélkül partnereink: az Országos Onkológiai Intézet Kísérletes Farmakológiai Osztály (vezető: Dr. Tóvári József és munkatársai) az irányított tumorterápiára fejlesztett konjugátumaink *in vivo* vizsgálata; a Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Központ (vezető: Dr. Trencsényi György) munkatársai a kisállat PET vizsgálatok tumoros egereken és a Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék (vezető Dr. Halmos Gábor) radioizotópos receptorkötődési vizsgálatok; a Semmelweis Egyetem ÁOK Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet (Dr. Köhidai László Kemotaxis Munkacsoportja): az impedimetrián alapuló sejtdhézió és valós idejű citotoxicitás mérések, a sejtek mozgékonyságának mérése holomikroszkóp alkalmazásával; Kutató Laboratórium-Belgyógyászati és Hematológiai Klinika (Dr. Prohászka Zoltán): autoimmunbetegségekben immundomináns fehérjék epitóptérképezése; a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont (TTK), Biológiai Nanokémia Kutatócsoport (Dr. Varga Zoltán): liposzómák előállítása a kutatócsoport által előállított komponensek felhasználásával; az Enzimológiai Intézet (Biomembrán csoport, Dr. Szakács Gergely): *in vitro* multidrog rezisztencia vizsgálatok; a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK), Nemzeti Biztonsági Laboratórium (vezető: Dr. Kis Zoltán): antibakteriális és antivirális hatásvizsgálatok, fertőzött állatokon végzett vizsgálatokat; a Határfelületi- és Nanoszerkezetek Laboratóriuma, ELTE (Dr. Gyulai Gergő): nanorészecskék előállítása, jellemzése; MTA-HUN-REN TTK Peptidalapú vakcinák Lendület Kutatócsoport (Dr. Horváti Kata): antivirális és antimikrobiális hatóanyagok, peptidek és biokonjugátumok; Cornides István Tömegspektrometria Laboratórium (Dr. Schlosser Gitta): posztranszlációs módosítások vizsgálata; HUN-REN Energiatudományi Kutatóközpont Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet;

Nanobioszenzorika Lendület kutatócsoport (Dr. Horváth Róbert): antimikrobiális és antitumor hatású vegyületek sajátságainak vizsgálata jelölésmentes bioszenzor rendszereken; a Növény-szervezettani Tanszék (Dr. Kovács M. Gábor, Dr. Boldizsár Imre): természetes eredetű hatóanyagjelöltek izolálása, kémiai és szerkezeti jellemzése; Állatorvostudományi Egyetem, Kórbonctani (Dr. Balka Gyula) és Állat-egészségügyi igazgatástani és agrárgazdaságtani tanszék (Dr. Fodor Kinga): fertőzött állatokon végzett kísérletek után a patológiai vizsgálatok, 3D kultúrák hisztológiai analízise; az ELTE Fizikai Intézet, Biológiai Fizika Tanszék (Dr. Czirók András, Dr. Méhes Előd, Tárnoki-Zách Júlia): szöveti és szöveti barrier modellek fejlesztése; ELTE, Biológia Intézet, Immunológiai Tanszék, HUN-REN-ELTE Komplement Kutatócsoport (Dr. Józsi Mihály): autoimmunbetegségekben immundomináns fehérjék epitóptérképezése.

A Peptidkémiai Kutatócsoport nagy hangsúlyt fektet a fiatal kutatók előmenetelének segítésére, hogy önálló pályázati tevékenységgel önálló kutatási témában is megméréthessék magukat. Ezek a kutatók pályázataikat a csoportban művelt témákra alapozva és az ott megszerzett tapasztalatokkal, de önálló új ötletekkel kiegészítve készítették. Így a kölcsönös előnyökön alapuló munkakapcsolat megmarad a kutatók és a kutatócsoport között. Két ilyen kolléga Vácziné Dr. Schlosser Gitta és Dr. Horváti Kata, akik korábban a kutatócsoport tagjai voltak (2017-, illetve 2019-ig) és előbb MTA Prémium Posztdoktori pályázatot nyertek, majd 2020-, illetve 2021-ben Lendület pályázat nyertesei lettek. A kutatási témájuk, mely számos ponton kapcsolódik a kutatócsoport munkáihoz, és részben támaszkodik a kutatócsoport infrastruktúrájára is a következő: Fehérjemódosulatok felderítése ionmobilitás tömegspektrometriával, <https://ms.chem.elte.hu/content/cornides-istvan-tomegspektrometria-laboratorium.t.20232?m=6497>, illetve Peptid alapú vakcinák (<https://www.ttk.hun-ren.hu/aki/peptidalapu-vakcinak-kutatocsoport>). Dr. Horváti Katát – szintén kutatócsoporti tagként elért eredményei alapján – 2019-ben meghívták egy HORIZON2020 MCSA-ITN konzorciális pályázatba.

Szeretnénk megemlíteni, hogy a Richter Gedeon Nyrt által alapított Kisfaludy Lajos Alapítvány kuratóriumában, amely a hazai gyógyszerkutatás – ezen belül, sok más mellett, a peptidkutatás – fiatal tehetségeit kívánja támogatni, kutatócsoportunk három kollégája is tag. Bősze Szilvia titkárként, Hudecz Ferenc (elnökként 2015-2024) és Mező Gábor 2024-től a kuratórium elnökeként. A kuratórium névadója a tavaly 100 éve született Kisfaludy Lajos, a magyar peptidkémiai kutatások egyik óriása, örökös elnöke az idén elhunyt Görög Sándor akadémikus, a magyar gyógyszer-analitika legnagyobb alakja, Széchenyi-díjas, a Köztársasági Érdemrend középkeresztjével kitüntetett, 1959-től ötvenöt éven át a Richter Gedeon Nyrt. munkatársa.

Mindezek jól reprezentálják a kutatócsoport elismertségét és beágyazottságát a hazai és nemzetközi peptidekkel kapcsolatos kutatásokban. Száz évvel azután, hogy az első izolált peptidet – az inzulint – gyógyításra alkalmazták, elmondhatjuk, hogy a peptidalapú terápiás szerek (gyógyszerek, vakcinák, diagnosztikumok) fejlesztése virágkorát éli napjainkban is, és kutatócsoportunk együttműködő partnereikkel aktív részesei a fejlesztési folyamatoknak.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) OTKA 146039, OTKA 142904, valamint az EFOP-1.8.0-VEKOP-17-2017-00001, az ELTE Innovációs Hivatal (EKA), az ELTE Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program (NKFIH-1157-8/2019-DT; Emberi Erőforrások

Minisztériuma), az ELTE Tematikus Kiválósági Program (2018-1.2.1-NKP-2018-00005 HunProtEx, Innovációs és Technológiai Minisztérium), a VEKOP-2.3.3-15-2017-00020 (Széchenyi Program) támogatta. Köszönjük továbbá az EU Horizon 2020 MCSA No. 861316 (MagicBullet::Reloaded) támogatását.

Irodalomjegyzék

- [1] Lipinski, C.A. (2004) Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies* **1**: 337-341.
- [2] Mező, G. (2013) Peptide and protein based pharmaceuticals. *Amino Acids, Peptides and Proteins* (Eds. Farkas E. and Ryadnov M., RSC Publishing, UK, 2013) **3**: 203-252.
- [3] Fischer, E. (1903) Synthese von Polypeptiden. *Berichte* **36**: 2982-2992.
- [4] Merrifield, R.B. (1963), Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *JACS* **85**: 2149-2154.
- [5] Atherton, E., Fox, H., Harkiss, D., Logan, C.J., Sheppard, R.C., Williams, B.J. (1978) A mild procedure for solid phase peptide synthesis: use of fluorenylmethoxycarbonylamino-acids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 537-539.
- [6] Sharma, K., Sharma, K.K., Sharma, A., Jain, R. (2023) Peptide-based drug discovery: Current status and recent advances. *Drug Discovery Today* **28**: 103464.
- [7] Ehrlich, P. (1960) Experimental Researches on Specific Therapy. *The Collected Papers of Paul Ehrlich* (Elsevier) pp. 106-117.
- [8] Mező, G., Manea, M. (2010) Receptor-mediated tumor targeting based on peptide hormones. *Expert Opin Drug Deliv.* **7**: 79-96.
- [9] Szekerke, M., Driscoll, J.S. (1977) The use of macromolecules as carriers of antitumor drugs. *Eur J Cancer* **13**: 529-537.
- [10] Gaál D., Hudecz, F. (1998) Low toxicity and high antitumour activity of daunomycin by conjugation to an immunopotential amphoteric branched polypeptide. *Eur. J. Cancer* **34**: 155-161.
- [11] Mező, G., Mező, I., Pimm, M.V., Kajtár, J., Seprődi, J., Teplán, I., Kovács, M., Vincze, B., Pályi, I., Idei, M., Szekerke, M., Hudecz, F. (1996) Synthesis, conformation, biodistribution, and hormone-related in vitro antitumor activity of a gonadotropin-releasing hormone antagonist-branched polypeptide conjugate. *Bioconjug. Chem.* **7**: 642-650.
- [12] Mező, G., Kalászi, A., Reményi, J., Majer, Z., Hilbert, A., Láng, O., Köhidai, L., Barna, K., Gaál D., Hudecz, F. (2004) Synthesis, conformation, and immunoreactivity of new carrier molecules based on repeated tuftsin-like sequence. *Biopolymers* **73**: 645-656.
- [13] Mező, G., Láng, O., Jakab, A., Bai, K.B., Szabó, I., Schlosser, G., Láng, J., Köhidai, L., Hudecz, F. (2006) Synthesis of oligotuftsins-based branched oligopeptide conjugates for chemotactic drug targeting. *J. Pept. Sci.* **12**: 328-336.
- [14] Szabó, I., Manea, M., Orbán, E., Csámpai, A., Bősze, S., Szabó, R., Tejeda, M., Gaál, D., Kapuvári, B., Przybylski, M., Hudecz, F., Mező, G. (2009) Development of an oxime bond containing daunorubicin-gonadotropin-releasing hormone-III conjugate as a potential anticancer drug. *Bioconjug. Chem.* **20**: 656-665.
- [15] Randelović, I., Schuster, S., Kapuvári, B., Fossati, G., Steinkühler, C., Mező, G., Tóvári, J. (2019) Improved In Vivo Anti-Tumor and Anti-Metastatic Effect of GnRH-III-Daunorubicin Analogs on Colorectal and Breast Carcinoma Bearing Mice. *Int. J. Mol. Sci.* **20**: 4763.
- [16] Enyedi, K.N., Czajlik, A., Knapp, K., Láng, A., Majer, Z., Lajkó, E., Köhidai, L., Perczel, A., Mező, G. (2015) Development of cyclic NGR peptides with thioether linkage: structure and dynamics determining deamidation and bioactivity. *J. Med. Chem.* **58**: 1806-1817.
- [17] Enyedi, K.N., Tóth, S., Szakács, G., Mező, G. (2017) NGR-peptide-drug conjugates with dual targeting properties. *PLoS One* **12**: e0178632.
- [18] Máté, G., Kertész, I., Enyedi, K.N., Mező, G., Angyal, J., Vasas, N., Kis, A., Szabó, É., Emri, M., Bíró, T., Galuska, L., Trencsényi, G. (2015) In vivo imaging of Aminopeptidase N (CD13) receptors in experimental renal tumors using the novel radiotracer (68)Ga-NOTA-c(NGR). *Eur. J. Pharm. Sci.* **69**: 61-71.
- [19] Kiss, K., Biri-Kovács, B., Szabó, R., Randelović, I., Enyedi, K.N., Schlosser, G., Orosz, Á., Kapuvári, B., Tóvári, J., Mező, G. (2019) Sequence modification of heptapeptide selected by phage display as homing device for HT-29 colon cancer cells to improve the anti-tumour activity of drug delivery systems. *Eur. J. Med. Chem.* **176**: 105-116.
- [20] Pethő, L., Oláh-Szabó, R., Mező, G. (2023) Influence of the Drug Position on Bioactivity in Angiopep-2-Daunomycin Conjugates. *Int. J. Mol. Sci.* **24**: 3106.
- [21] Mező, G., Gomena, J., Randelović, I., Dókus, E.L., Kiss, K., Pethő, L., Schuster, S., Vári, B., Vári-Mező, D., Lajkó, E., Polgár, L., Köhidai, L., Tóvári, J., Szabó, I. (2024) Oxime-Linked Peptide-Daunomycin Conjugates as Good

- Tools for Selection of Suitable Homing Devices in Targeted Tumor Therapy: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* **25**: 1864.
- [22] Gomena, J., Modena, D., Cordella, P., Vári, B., Randelović, I., Borbély, A., Bottani, M., Vári-Mező, D., Halmos, G., Juhász, É., Steinkühler, C., Tóvári, J., Mező, G. (2024) In vitro and in vivo evaluation of Bombesin-MMAE conjugates for targeted tumour therapy. *Eur. J. Med. Chem.* **277**: 116767. d
- [23] Baranyai Z, Biri-Kovács B, Krátký M, Szeder B, Debreczeni ML, Budai J, Kovács B, Horváth L, Pári E, Németh Z, Cervenak L, Zsila F, Méhes E, Kiss É, Vinšová J, Bősze S. (2021) Cellular Internalization and Inhibition Capacity of New Anti-Glioma Peptide Conjugates: Physicochemical Characterization and Evaluation on Various Monolayer- and 3D-Spheroid-Based in Vitro Platforms. *J Med Chem.* **64**(6):2982-3005.
- [24] Kamaruzzaman, N. F., Kendall, S., Good, L. (2017) Targeting the Hard to Reach: Challenges and Novel Strategies in the Treatment of Intracellular Bacterial Infections. *British Journal of Pharmacology*, **174**, 2225-2236.
- [25] Horváth, L. B., Krátký, M., Pflégr, V., Méhes, E., Gyulai, G., Kohut, G., Babiczky, Á., Biri-Kovács, B. Baranyai, Z. Vinšová, J. Bősze, S. (2022). Host cell targeting of novel antimycobacterial 4-aminosalicylic acid derivatives with tuftsin carrier peptides. *Eur J Pharm Biopharm.* **174**:111-130.
- [26] Monack D.M., Mueller A., Falkow. S. (2004) Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system, *Nat Rev Microbiol.* **2**(9):747-65.
- [27] Huan, Y., Kong, Q., Mou, H. Yi, H. (2020) Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology*, **11**, 582779.
- [28] Ramazi, S., Mohammadi, N., Allahverdi, A. Khalili E, Abdolmaleki P. (2022) A Review on Antimicrobial Peptides Databases and the Computational Tools. *Database (Oxford)* **19**, baac011.
- [29] Horváth L, Biri-Kovács B, Baranyai Z, Stipsicz B, Méhes E, Jezsó B, Krátký M, Vinšová J, Bősze S. (2024) New Salicylanilide Derivatives and Their Peptide Conjugates as Anticancer Compounds: Synthesis, Characterization, and In Vitro Effect on Glioblastoma. *ACS Omega.* **9**(15):16927-16948.
- [30] Krátký M, Baranyai Z, Štěpánková Š, Svrčková K, Švarcová M, Stolaříková J, Horváth L, Bősze S, Vinšová J. (2020) N-Alkyl-2-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]hydrazine-1-carboxamides and Their Analogues: Synthesis and Multitarget Biological Activity. *Molecules.* **25**(10):2268.
- [31] Finger V, Kucera T, Kafkova R, Muckova L, Dolezal R, Kubes J, Novak M, Prchal L, Lakatos L, Andrs M, Hympanova M, Marek J, Kufa M, Spiwok V, Soukup O, Mezeiova E, Janousek J, Nevosadova L, Benkova M, Kitson RRA, Kratky M, Bősze S, Mikusova K, Hartkoorn R, Roh J, Korabecny J. 2,6-Disubstituted 7-(naphthalen-2-ylmethyl)-7H-purines as a new class of potent antitubercular agents inhibiting DprE1. *Eur J Med Chem.* 2023 Oct 5;258:115611.
- [32] Krátký M, Konečná K, Jandourek O, Diepoltová A, Vávrová P, Voxová B, Vejsová M, Bárta P, Bősze S. (2023) Insight into the Antibacterial Action of Iodinated Imine, an Analogue of Rafoxanide: a Comprehensive Study of Its Antistaphylococcal Activity. *Microbiol Spectr.* **11**(3):e0306422.
- [33] Kósa N, Zolcsák Á, Voszka I, Csík G, Horváti K, Horváth L, Bősze S, Herenyi L. (2021) Comparison of the Efficacy of Two Novel Antitubercular Agents in Free and Liposome-Encapsulated Formulations. *Int J Mol Sci.* **22**(5):2457.
- [34] Pflégr V, Horváth L, Stolaříková J, Pál A, Korduláková J, Bősze S, Vinšová J, Krátký M. (2021) Design and synthesis of 2-(2-isonicotinoylhydrazineylidene)propanamides as InhA inhibitors with high antitubercular activity. *Eur J Med Chem.* **223**:113668.
- [35] Bősze S, Zsila F, Biri-Kovács B, Szeder B, Majer Z, Hudecz F, Uray K. (2020) Tailoring Uptake Efficacy of HSV-1 gD Derived Carrier Peptides. *Biomolecules.* **10**(5):721.
- [36] Sebák F, Horváth LB, Kovács D, Szolomájer J, Tóth GK, Babiczky Á, Bősze S, Bodor A. (2021) Novel Lysine-Rich Delivery Peptides of Plant Origin ERD and Human S100: The Effect of Carboxyfluorescein Conjugation, Influence of Aromatic and Proline Residues, Cellular Internalization, and Penetration Ability. *ACS Omega.* **6**(50):34470-34484.
- [37] Horváti K, Fodor K, Pályi B, Henczkó J, Balka G, Gyulai G, Kiss É, Biri-Kovács B, Senoner Z, Bősze S. (2021) Novel Assay Platform to Evaluate Intracellular tuberculosis: In Vitro and In Vivo Validation. *Front Immunol.* **12**:750496.
- [38] Tárnoki-Zách J, Bősze S, Czirók A. (2023) Quantitative Analysis of a Pilot Transwell Barrier Model with Automated Sampling and Mathematical Modeling. *Pharmaceutics.* **15**(11):2646.
- [39] Tóth G, Horváti K, Krasznai M, Ausbüttel T, Pályi B, Kis Z, Mucsi Z, Kovács GM, Bősze S, Boldizsár I. (2023) Arylnaphthalene Lignans with Anti-SARS-CoV-2 and Antiproliferative Activities from the Underground Organs of *Linum austriacum* and *Linum perenne*. *J Nat Prod.* **86**(4):672-682.
- [40] Berek-Nagy PJ, Tóth G, Bősze S, Horváth LB, Darcsi A, Csikos S, Knapp DG, Kovács GM, Boldizsár I. (2021) The grass root endophytic fungus *Flavomyces fulophazii*: An abundant source of tetramic acid and chlorinated azaphilone derivatives. *Phytochemistry.* **190**:112851.

- [41] Di Giovine, P.; Settembre, E.C.; Bhargava, A.K.; Luftig, M.A.; Lou, H.; Cohen, G.H.; Eisenberg, R.J.; Krummenacher, C.; Carfi, A. (2011) Structure of herpes simplex virus glycoprotein D bound to the human 563 receptor nectin-1. *PLoS pathogens* 7, e1002277.
- [42] Hamley, I. W. (2022) Peptides for Vaccine Development. *ACS Applied Biological Materials*, **5**, 905–944.
- [43] Pandey, S., Malviya, G., Chottova Dvorakova, M. (2021) Role of Peptides in Diagnostics. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 8828.
- [44] Geysen, H.M.; Meloen, R.H.; Barteling, S.J. (1984) Use of peptide synthesis to probe viral antigens for 585 epitopes to a resolution of a single amino acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 3998–4002.
- [45] Trojnar E, Józsi M, Uray K, Csuka D, Szilágyi Á, Milosevic D, Stojanović VD, Spasojević B, Rusai K, Müller T, Arbeiter K, Kelen K, Szabó AJ, Reusz GS, Hyvärinen S, Jokiranta TS, Prohászka Z. (2017) Analysis of Linear Antibody Epitopes on Factor H and CFHR1 Using Sera of Patients with Autoimmune Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Front Immunol.* **8**:302.
- [46] Uzonyi B, Szabó Z, Trojnar E, Hyvärinen S, Uray K, Nielsen HH, Erdei A, Jokiranta TS, Prohászka Z, Illes Z, Józsi M. (2021) Autoantibodies Against the Complement Regulator Factor H in the Serum of Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Immunol.* **27**; 12:660382.
- [47] Steckel A., Uray K., Turiák L., Gömöry Á., Drahos L., Hudecz F., Schlosser G. (2018) Mapping the tandem mass spectrometric characteristics of citrulline-containing peptides. *Rapid Commun Mass Spectrom.* **32**:844–850
- [48] Steckel A, Papp D, Uray K, Schlosser G. (2023) Collision-Induced Dissociation of Citrullinated Peptide Anions. *J Am Soc Mass Spectrom.* **34**(8):1569–1575.



Mező Gábor (HUN-REN-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Magyar Kutatási Hálózat, Eötvös Loránd Tudományegyetem) Bolyai- és Széchenyi Professzori Ösztöndíjas kutató több mint 40 éve az MTA Peptidkémiai Kutatócsoportjában (jelenleg HUN-REN-ELTE) végzi kutató munkáját, amelynek 2017 óta a vezetője. Mező Gábor 1984 szerzett vegyész diplomát az ELTE Természettudományi Karán. 1990-ben a Kémiai Tudományok Kandidátusa majd 2000-ben az MTA doktora lett. 1991–1993 között a kaliforniai Menlo Parkban dolgozott a Neurex Co. biokémiai vállalatnál gyógyszerfejlesztő kutatóként. Kutatásai elsősorban a peptid-alapú gyógyszerek fejlesztésére és vizsgálatára fókuszál. Az utóbbi évekbe a peptidok célzott tumorterápiában való alkalmazhatóságával foglalkozik. Nemzetközi szinten is kiemelkedő eredményei alapján kétszer is meghívták konzorciális HORIZON2020 pályázatba. Ezek mellett számos hazai pályázatot nyert el témavezetőként. A sikeres kutató munka mellett, amelyet Bruckner Győző és Zemplén Géza Fődíjjal is elismertek, elméleti és gyakorlati peptidkémiai képzést tart egyetemi és PhD hallgatóknak. Iskolateremtő munkája során a kutatócsoportban már több generáció nőtt fel tapasztalatait átadása és irányítása mellett.



Uray Katalin (HUN-REN-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Magyar Kutatási Hálózat, Eötvös Loránd Tudományegyetem) célzott sejtbejutásra képes, víruseredetű hordozópeptidet tartalmazó tumorelles és antimikrobiális hatású hatóanyag – peptid konjugátumok tervezésével, szintézisével, valamint kémiai és in vitro funkcionális vizsgálatokkal foglalkozik. További érdeklődési területe fehérjék térszerkezet-predikciója, antigénszerkezetének felderítése, epitópeptidok immunkémiai vizsgálata és peptidok szerkezet – hatás összefüggéseinek vizsgálata.



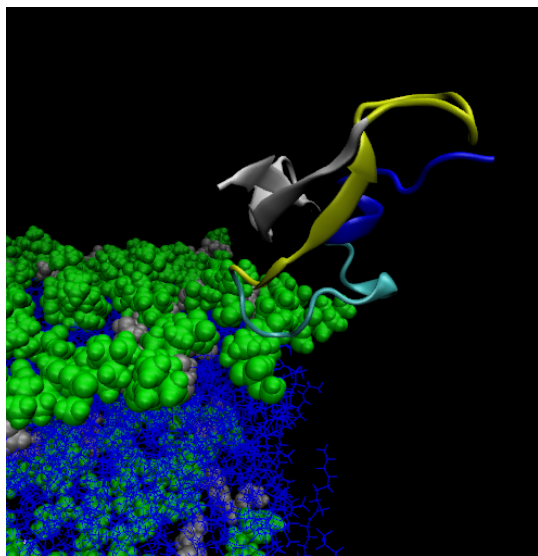
Bősze Szilvia (HUN-REN-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Magyar Kutatási Hálózat, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Genetika, Sejt- és Immunbiológiai Intézet Semmelweis Egyetem, SE GSI, E3 munkacsoport vezető Nemzeti Népegészségügyi Központ, EFOP-1.8.0-VEKOP-17-2017-00001 pályázat, 2021–2022) antibakteriális, antivirális, antitumor hatású vegyületek és peptidalapú diagnosztikai reagensek fejlesztésével foglalkozik. Munkája része a hatóanyagjelöltek szelektivitásának és biohasznosíthatóságának növelésére, hatóanyag-peptid konjugátumok, nanopartikulumok fejlesztése, és azok funkcionális jellemzése in vitro és in vivo állat modelleken. Részt vesz analitikai módszerek és in vitro háromdimenziós szöveti modellek kidolgozásában és jellemzésében.

Az NFAP2 kötődési módja anionos modell membránokhoz

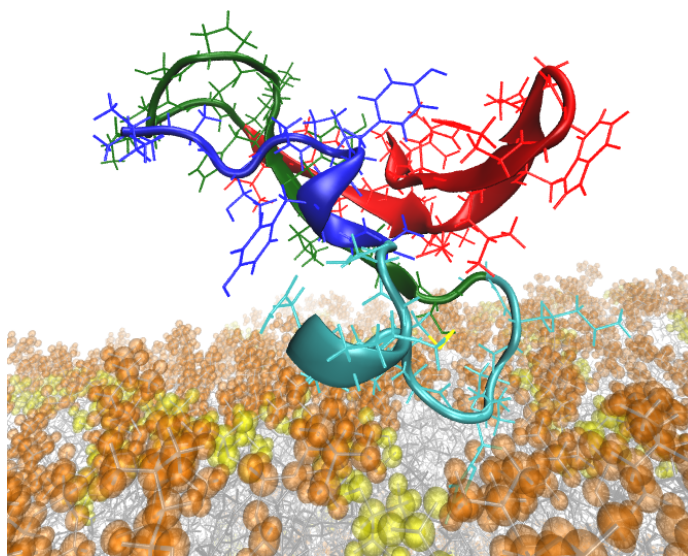
Juhász Tünde, Pavela Olivér

HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont
Anyag- és Környezetkémiai Intézet

A



B



Ősmadár (A) vagy kiscsibe (B)? / Ancient bird (A) or a chick (B)?

Az NFAP2 fonalas gombák által termelt kis fehérje, amely antifungális sajátosságokat mutat más gombákkal, pl. különféle humán patogén *Candida* törzsekkel szemben. A defenzin-típusú, emberben is megtalálható természetes gazdavédő antimikrobiális peptidekhez hasonló szerkezetű. Konkrétan a rendezetlen N-terminális fél mellett a C-terminális felén egy 3 β -szálból felépülő β -fold található. Kísérletes adatok alapján az antifungális aktivitás hátterében a gomba membránjának roncsolása áll pórusképzés révén, amiben az 52 aminosav hosszú fehérje 13-23 szakasza játszhat döntő szerepet. Szimulációkkal vizsgáltuk a gombamembránt utánzó, egyszerű, anionos lipidet is tartalmazó modelleken a fehérje membránkötését, ennek egyik pillanatképe látható az (A) panelen. A fehérje színezése a négy, szerkezeti alapon felosztott, mintegy 10-12 aminosavnyi szegmensnek megfelelően kék, cián, sárga és szürke, a lipidek fejcsoportja neonzöld, acillánca sötétkék. A fehérjét a membránhoz horgonyzó rész az aktív régiót tartalmazó 2. szegmens (cián), amely egy hosszabb, kationos hurokrégió mellett egy diszulfiddal stabilizált rövid kanyarból áll. A β -szálakat tartalmazó rendezett rész (sárga és szürke) és az N-terminális flexibilis rész (kék) más kötődési módoknál vagy akár a kezdeti kontaktusok kialakításában vállal szerepet. Ezen a pillanatképen a fehérje éppen a szimulációs doboz szélére kerül, így olybá tűnik, mintha a semmi szélén táncolna, mintha egy, a szakadék peremén egyensúlyozó ősmadár vagy sas szeretne szárnyra kapni, de egy, a lábára tekeredő kötél/kígyó azt megakadályozná. Persze a szimulációban a membrán nem ér véget a doboz szélén, hiszen a szimulációs doboz önmaga replikáival van körülvéve a periodikus határfeltételek mellett, így a tényleges kötődési mód egy kicsit másképpen fest, ahogy a közlésre előkészített,

más színezésű, oldalláncokat is megjelenítő (B) panelen látszik (Pavela *et al*, *J. Chem. Inf. Model.* 2024, 64, 16, 6557–6569).

Más szavakkal, némileg cinikusan összefoglalva a tanulságot, jelen példán remekül tetten érhető, hogyan válik a kreatív biokémia praktikus adattá a gondos tudományos munka során, ahogy a büszke sas visszavedlik szárnyát próbálgató kiscsibévé....

Binding modes of the antifungal protein NFAP2 to anionic model membranes

NFAP2 is a small protein produced by filamentous fungi, with reported antifungal properties against human pathogenic *Candida* strains. Structurally, it is related to defensin-type natural host defence peptides, also present in the human body. Specifically, it is built up of a C-terminal β -fold composed of three β -strands and a disordered/flexible N-terminal half. Its antifungal activity is based on the disruption of the target cell membrane via pore formation, as demonstrated experimentally on *C. albicans*. Activity mapping identified region 13-23 as the active fragment within the 52-residue protein. We explored lipid binding of NFAP2 using MD simulations on simple model membranes incorporating anionic lipid components mimicking target cell membranes. Panel (A) shows a final snapshot where the four, structurally-defined, 10-12-residue long protein segments are coloured blue, cyan, yellow, and grey, while the head-groups and acyl chains of the lipids green and blue, respectively. In this binding mode, segment 2 (cyan), a cationic loop with a disulfide-stabilized turn, encompassing the active fragment, anchors the protein to the membrane. The two segments of the C-terminal β -fold (yellow and grey) and the flexible N-terminal region (blue) contribute more significantly to lipid binding in other binding modes and/or in initial contacts. In this snapshot the protein is positioned at the boundary of the simulation box thereby looks like an eagle or a prehistoric bird struggling on the edge of the precipice being not able to fly away due to a rope/snake wrapping around its foot. Nevertheless, due to the periodic boundary conditions applied in the simulations, the membrane does not terminate at the box edge, which results in a scientifically correct representation of the actual binding scenario as depicted in panel (B) prepared for publication (Pavela *et al*, *J. Chem. Inf. Model.* 2024, 64, 16, 6557–6569).

Várjuk a 2024/2025-ben készült PhD disszertációkat bemutató összefoglalókat

Nyitray László
rovatvezető

Bíztatunk minden, a BIOKÉMIA újságot olvasó **doktori témavezetőt**, hogy kérjék meg **doktoranduszaikat**, hogy éljenek ezzel a lehetőséggel, és írjanak egy összefoglalót a disszertációjukban bemutatott eredményeikről.

A ROVAT CÉLJA:

A BIOKÉMIA folyóirat szerkesztőbizottságában felmerült egy külön rovat indítása, melynek keretében lehetőséget teremtünk a PhD fokozatukat a biokémia területén frissen megszerző fiatalok számára az eredményeik rövid formában történő bemutatására. A rovat elindítását az is indokolta, hogy az ugyan bárki számára élőben meghallgatható, de korlátozott nyilvánosságú doktori védések, és a szintén nem túl széles körben olvasott doktori disszertációk mellett, megjelenést biztosítsunk a BIOKÉMIA lapban a fiatal kutatók számára.

Ugyan készül minden értekezés mellé egy téziszfüzet, de úgy gondoljuk, hogy egy pár oldalas, illusztrációkkal ellátott összefoglaló közlésével szélesebb nyilvánossághoz jutnak a tudomány jövőjét képviselő fiataljaink.

A kéziratokat folyamatosan várjuk!

A cikkeket a BIOKÉMIA honlapján megtalálható formai követelmények (<https://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/pages/index.html#!/ContentById/900>) betartásával, az újságban közölt korábbi összefoglalókat mintául véve kérjük megírni, a **referencia lista formátuma a FEBS Journal által alkalmazott stílust kövesse**, és kérünk szépen **angol nyelvű címet, absztraktot, és szintén angol nyelvű kulcsszavakat (4-6)** is a magyar nyelvű összefoglalóhoz.

Az elkészült cikket az alábbi címre várjuk: nyitray@elte.hu

A plazma C9 epitópok heterogenitásának vizsgálata

Tornyai Ilona

Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskola
Debreceni Egyetem AOK Humángenetikai Tanszék
Biosystems Immunolab Zrt.
Debreceni Egyetem AOK Tüdőgyógyászati Tanszék
e-mail: tornyai.ilona@med.unideb.hu
Témavezető: Prof. Dr. Takács László

Investigation of the heterogeneity of plasma C9 epitopes

Összefoglalás

Napjaink technológiai fejlődése lehetővé teszi a fehérjék proteoformáinak egyre részletesebb megismerését, amely hozzájárulhat funkcióik mélyebb megértéséhez és a biomarker alkalmazások bővítéséhez. Korábbi kutatásaink során protein epitóp profilozással megállapítottuk, hogy a fehérjék epitópjai eltérő módon asszociálnak tüdőrákos betegek vérplazmájában az antitestekkel. Ezen vizsgálatok folytatásaként a C9 fehérje epitópjait elemeztük. A QuantiPlasma könyvtárból három anti-C9 antitestet választottunk ki (BSI0449, BSI0581, BSI0639), amelyek eltérő asszociációt mutattak tüdőrákos vérplazmák esetén (semleges, negatív és pozitív). Az antitesteket Western blottal validáltuk, majd az epitópok függetlenségét vizsgáltuk, amelyek nagymértékben függetlenek voltak egymástól. Tömegspektrometriával kimutattuk, hogy a C9 fehérje peptideloszlása hasonló volt a kontroll és tüdőrákos vérplazma mintákban, így a szerkezeti eltérések valószínűleg nem magyarázzák az asszociációs különbségeket. A C9 koprecipitált fehérjeit elemezve három eltérést mutató fehérjét azonosítottunk: a C4A-t, a HSP90AB1-et és a HSPA8-at. Továbbá, a C9 415-ös pozíciójában N-glikozilációs heterogenitást figyeltünk meg, amelynek aránya jelentősen eltért a kontroll és tüdőrákos minták között. Eredményeink megerősítik, hogy a C9 fehérjének több proteoformája létezik, amelyek eltérő epitópokon keresztül vizsgálhatók. Ezek a proteoformák és a velük koprecipitált fehérjék jelentős biomarker értékkel bírhatnak a tüdőrák diagnosztikájában.

Kulcsszavak: epitomika, C9 komplement fehérje, epitóp profilozás, epitóp heterogenitás, proteoforma, biomarker, tüdőrák

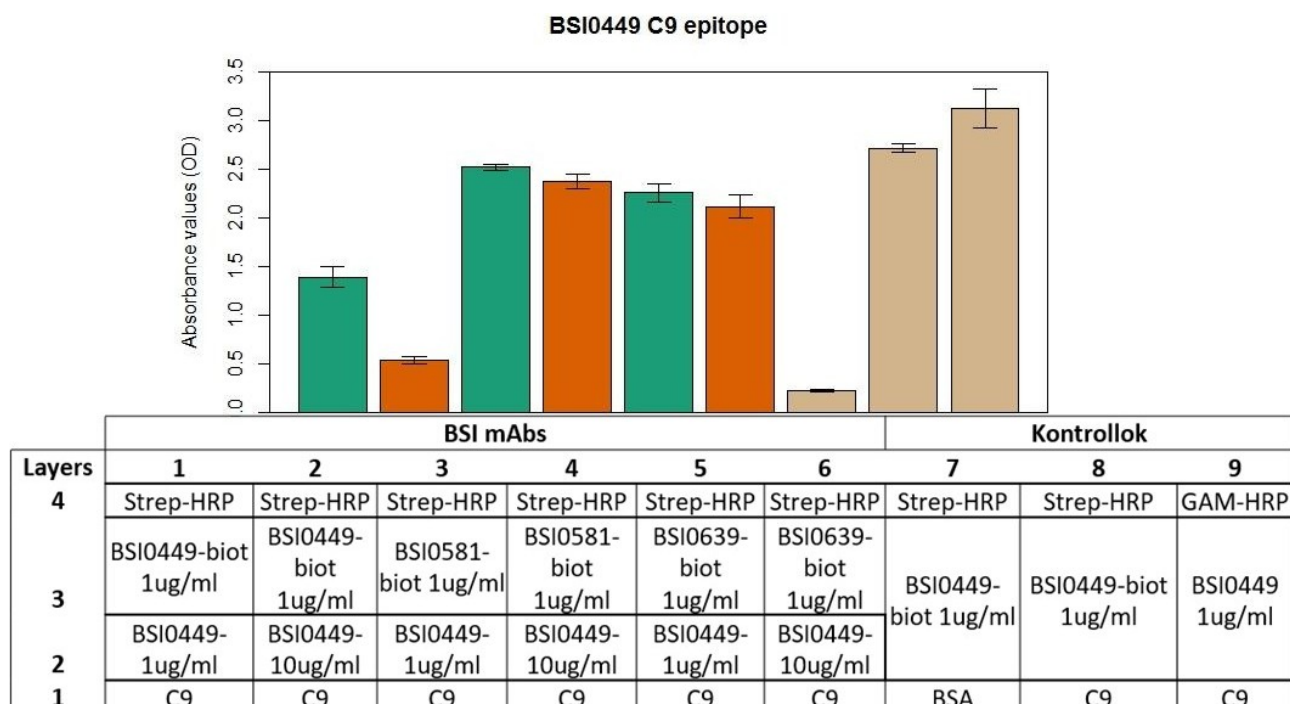
Summary

Advancements in modern technology enable the increasingly detailed study of protein proteoforms, which can contribute to a deeper understanding of their functions and the expansion of biomarker applications. In our previous research using protein epitope profiling, we determined that protein epitopes exhibit differential associations with antibodies in lung cancer plasma samples. Building on these studies, we analyzed the epitopes of the C9 protein. From the QuantiPlasma library, we selected three anti-C9 antibodies (BSI0449, BSI0581, BSI0639) that showed distinct associations in lung cancer plasma samples (neutral, negative, and positive). The antibodies were validated using Western blot, and the independence of the epitopes was confirmed, with the epitopes being largely independent. Mass spectrometry revealed that the peptide distribution of the C9 protein was similar between control and lung cancer plasma samples, suggesting that structural differences are unlikely to account for the observed association variations. Analyzing the co-precipitated proteins of C9 with the three antibodies, we identified three interacting proteins showing altered association patterns: C4A, HSP90AB1, and HSPA8. Furthermore, we observed N-glycosylation heterogeneity at plasma position 415 of C9, with its levels significantly differing between control and lung cancer samples for positive epitopes. Our findings confirm the existence of multiple proteoforms of the C9 protein, which can be studied through distinct epitopes. These proteoforms, along with their co-precipitated proteins, hold significant potential as biomarkers in lung cancer diagnostics. This study provides the first biochemical explanation of the biological relevance of the epitope-based approach.

Keywords: epitomics, complement C9, epitope profiling, epitope heterogeneity, proteoform, biomarker, lung cancer

A tüdőrák a legnagyobb mortalitású rákos megbetegedés, melyben évente több millióan halnak meg világszerte [1]. Az ötéves túlélési arány 10-20% között mozog. A statisztikák szerint, európai viszonylatban Magyarországon volt a legmagasabb a tüdőrákban elhunytak aránya 2019-ben [2]. A betegek túlélését befolyásolja a betegség lehető legkorábbi stádiumú diagnosztizálása. Több, nagy nemzetközi szűrőprogram eredményeire alapozva [3,4], jelenleg a korai stádiumok kiszűrésére az alacsony dózisú CT (LDCT) képalkotás az ajánlott módszer. Bár több korai stádiumú tüdőrákos beteget szűrtek ki a szűrőprogramokban, az álpozitív eredmények száma minden vizsgálatban magas volt. Számos módszerrel próbálják csökkenteni ezt a magas arányt, például más képalkotó módszerekkel [5], rizikófaktorokra épített algoritmusokkal [6], mesterséges intelligenciával [7], vagy különböző biomarkerekkel [8,9]. A biotechnológia fejlődésével egyre szofisztikáltabb módszerek állnak rendelkezésünkre a biomarkerek fejlesztésére és validálására.

Kutatásaink során a komplement C9 fehérje epitópok sajátosságait vizsgáltuk. A C9 fehérje a veleszületett immunrendszer komplement kaszkádjának terminális eleme. A C9 fehérje polimerizálódik a terminális komplex részeként, de a vérplazmában szolubilis monomer formában van jelen, amelyet a clusterin és a vitronectin fehérjék védenek a polimerizációtól [10]. Korábbi kutatások igazolták a C9 szerepét különböző daganatos megbetegedések, például gyomor-, tüdő- és végbélrák biomarkereként, azonban ezek a vizsgálatok csak az összes C9 fehérje jelenlétére fókuszáltak, anélkül, hogy annak molekuláris heterogenitását elemezték volna [11-13].



1. ábra. BSI0449 mAb által felismert epitóp kompetíciós ELISA vizsgálata. Kötődés kompetíciós ELISA tesztet végeztünk annak vizsgálatára, hogy a három anti-C9 specifikus mAb különböző epitópokat ismer-e fel. A 96 lyukú plate-et tisztított C9-cel burkoltuk, majd különböző koncentrációjú (1 μ g/ml és 10 μ g/ml) nem biotinilált BSI anti-C9 ellenanyagokat rétegeztünk. Ezt követően biotinilált antitesteket (BSI0449, BSI0581, BSI0639) használtunk második réteggént, 1 μ g/ml koncentrációban. Kontrollként marha szérumalbumint, közvetlen biotinilált antitest detektálást és technikai kontrollként GAM-HRP kötést alkalmaztunk minden mAb esetében.

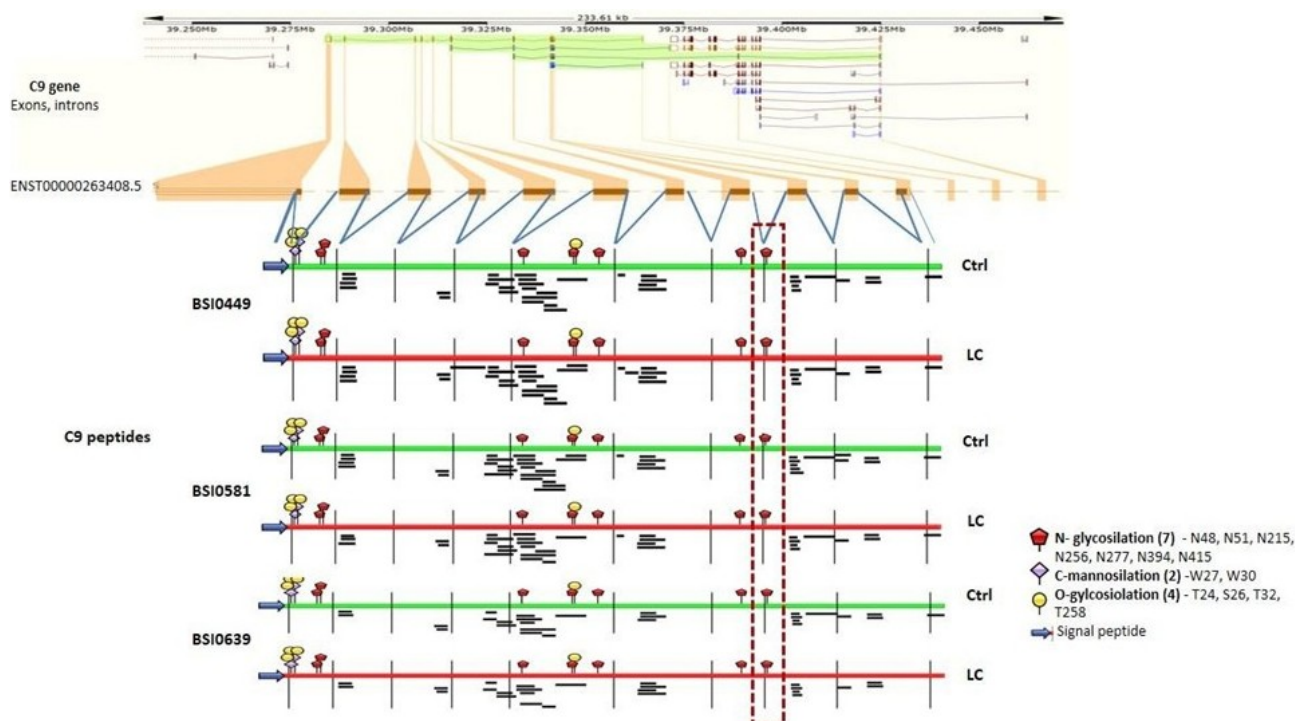
Az epitomika egy új tudományterület, amely a proteinek dinamikus epitóp változásait vizsgálja.

Az általunk alkalmazott extenzív és globális fehérje epitóp profilírozás technológia lehetővé teszi a vizsgálható epitópok számának bővítését, valamint biomarker értékük és funkciós relevanciájuk kutatását.

A Biosystems Immunolab Zrt. (BSI) QuantiPlasma mAb könyvtárból három anti-C9 antitestet választottunk ki (BSI0449, BSI0581, BSI0639), amelyek munkacsoportunk korábbi kötődésgátlási ELISA rendszerben végzett vizsgálatait alapján különböző módon asszociáltak tüdőrákos betegek vér plazmamintáival. [14]. Ezen epitópok egy része semleges, míg mások pozitívan vagy negatívan asszociáltak a daganatos betegekből származó mintákkal. Kutatásunk célja e jelenség biokémiai okainak feltárása volt.

A kiválasztott anti-C9 antitesteket először Western blottal validáltuk, amely igazolta, hogy mindhárom antitest felismeri a C9 fehérjét. Ezt követően kompetitív ELISA módszerrel elemeztük az epitópok egymástól való függetlenségét (példaként bemutatva a BSI0449 mAb vizsgálatát az 1. ábrán). Megállapítottuk, hogy a három vizsgált ellenanyag egymással nem kompetál, így a három epitóp nagymértékben független egymástól, bár a BSI449 epitóp ellenanyaga kismértékben befolyásolta a másik két ellenanyag kötődését.

A C9 proteoformáinak heterogenitását SDS-PAGE és Western blott módszerekkel vizsgáltuk immunoprecipitált mintákban. A kapott mintázatok közel azonosak voltak, azonban a BSI0639 esetében több sáv volt megfigyelhető, amely valószínűleg a kisebb mennyiségű precipitált C9-nek köszönhető.



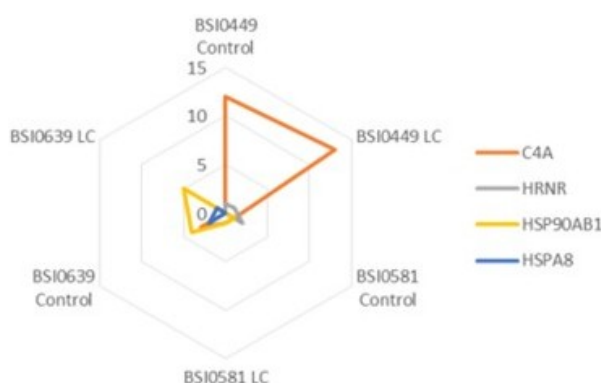
2. ábra. A C9 fragmentek eloszlása. Az ábrán a C9 exon-intron struktúrája látható, melyre visszatérképeztük a MS analízisből kapott C9 peptideket. A zöld vonal a kontroll mintákat, a piros vonal a tüdőrákos mintákat jelöli. Az ábrán feltüntetettük a szignál peptidet és a különböző helyeken található glikozilációs módosulásokat is.

Tömegspektrometriás módszerrel kapott C9 peptidek összetételét külön-külön is megvizsgáltuk,

és megállapítottuk, hogy a visszatérképezett fehérjék eloszlása a kontroll és tüdőrákos mintákban hasonló volt, így valószínűleg nem különböző szerkezetű C9 fehérjét találtunk (2. ábra).

Mivel a C9 szerkezete nagy valószínűséggel azonos a mintákban, ezzel nem lehet megmagyarázni a kutatást elindító megfigyelést, vagyis az eltérő epitóp asszociációt a kontroll és tüdőrákos mintákban.

Ezért a C9 fehérje interaktómját elemeztük a három különböző ellenanyaggal végzett koprecipitációt követően. Így olyan partner-fehérjéket azonosítottunk, amelyek eltérő módon voltak jelen a három különbözőképpen koprecipitált mintában. Ezek közül olyanokat választottunk ki, melyekben a kontroll és tüdőrákos minták között legalább két peptidnyi különbség volt a különböző anti-C9 mAb-okkal vizsgálva. A C4A (Komplement Faktor C4A) fehérje erősen asszociált a BSI0449-Ab-val precipitált C9-mintákkal, míg a BSI0639-Ab-val precipitált tüdőrákos vérplazma mintákban nem volt jelen. A HSP90AB1 hősokkfehérje a BSI0639-Ab-val precipitált vérplazma mintákban mutatott erős C9-asszociációt, de a BSI0449-Ab-val precipitált mintákban nem volt kimutatható (3. ábra).



3. ábra. C9 által kiválasztott koprecipitált fehérjék. (C4A, HRNR, HSP90AB1, HSPA8) egyéni peptid számokkal ábrázolva mintákként (LC=tüdőrákos vérplazma, Control=egészséges vérplazma) és ellenanyagokként (BSI0449, BSI058, BSI0639).

Tömegspektrometriás vizsgálattal megvizsgáltuk a precipitált peptidek segítségével épített C9 molekula modelleket, a 415-ös pozíció N-glikozilációját, és a koprecipitált fehérjéket minden epitópra és mindkét mintatípusra vonatkozóan. A C9-nek számos poszttranszlációs módosulását találtuk publikációkban és az Uniprot adatbázisban. Ezekből a módosulásokból mi csak a 415-ös helyen található N-glikozilációt találtuk meg az analízisunk során. Ezt a pozíciót tartalmazó peptidet egy nem módosított, minden mintában jelenlévő C9 peptidhez normalizálva megfigyeltük, hogy a 415-ös pozícióban N-glikozilált peptid minden mintában jelen van, viszont más arányban. A BSI0449-Ab-val precipitált vérplazmában a kontroll és tüdőrákos mintákban közel azonos volt az arány, míg a BSI0581 és BSI0639 ellenanyagok esetében közel 5x nagyobb volt az N-glikoziláltsági arány a kontrollban. A koprecipitált fehérjéket vizsgálva megállapítottuk, hogy ezek aránya más és más antitestenként, és kontroll – tüdőrák viszonylatban is. Ezek alapján arra következtetünk, hogy a C9 különböző proteoformáit találtuk meg a kiválasztott anti-C9 antitestekkel. Bár az asszociáció más fehérjékkel nem tartozik a proteoformákat egymástól megkülönböztető faktorok közé, az egyszerűség kedvéért mégis az alábbi táblázatban együtt tárgyaljuk őket (1. táblázat).

Feltételezzük, hogy a különböző variánsok, stressz vagy malignus elváltozás hatására is keletkezhetnek a sejtben. A C9 fehérje, különböző helyeken is termelődhet, akár ez is forrása lehet a különböző proteoformáinak.

1.táblázat. A feltételezett C9 proteoformák.

	Epitóp / mAb	C4A asszociáció	C4A LC vs. Kontroll	HSP90AB1 asszociáció	HSP90AB1 LC vs. Kontroll	415 gly	415 gly LC vs. Kontroll
Proteoforma 1	BSI 449+	igen	nincs különbség, magas peptidszám	-	-	nincs különbség	LC neutralális
Proteoforma 2a	BSI 581+	igen	nincs különbség, alacsony peptidszám	igen	nincs különbség	különbség, magas a kontrollban	LC asszociált
Proteoforma 2b	BSI 581+	igen	nincs különbség, alacsony peptidszám	igen	nincs különbség	különbség, alacsony az LC mintákban	LC asszociált
Proteoforma 3a	BSI 639+	igen	csak a kontrollban	igen	nincs különbség	különbség, magas a kontrollban	LC asszociált
Proteoforma 3b	BSI 639+	nem	-	igen	nincs különbség	különbség, alacsony az LC mintákban	LC asszociált

Eredményeink megerősítik azt az elméletet, amely szerint különböző proteoformák léteznek. Ezek a C9 proteoformák, valamint az epitóp elérhetőségét befolyásoló komplex képződés biomarker értékkel bírhatnak. Ez a biomarker-felfedezés egy új szemléletű megközelítést jelent, amely nem csupán a tüdőrák – a legnagyobb mortalitású rákbetegség – szempontjából jelentős, hanem általános kutatási szemléletében is úttörő jelentőséggel bír.

A doktori dolgozat alapjául szolgáló publikációk

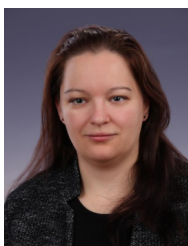
Tornyi, I., Lazar, J., Pettko-Szandtner, A., Hunyadi-Gulyas, E., Takacs, L. (2023) *Epitomics: analysis of plasma C9 epitope heterogeneity in the plasma of lung cancer patients and control subjects. International Journal of Molecular Sciences*, 24(18): 14359.

Lázár, J., Kovács, A., Tornyi, I., Takács, L., Kurucz, I. (2022) *Detection of leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 containing immunocomplexes in the plasma of lung cancer patients with epitope-specific mAbs. Cancer Biomarkers*, 34(1): 113-122.

Irodalomjegyzék

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, **71(3)**: 209-249.
- [2] Eurostat Cancer statistics - specific cancers - Statistics Explained. Available at: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_statistics_-_specific_cancers#Lung_cancer (Accessed: 28 February 2025).
- [3] National Lung Screening Trial Research Team. (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine*, **365(5)**: 395-409.
- [4] van Klaveren, R.J., Oudkerk, M., Prokop, M., Scholten, E.T., Nackaerts, K., Vernhout, R., van Iersel, C.A., van den Bergh, K.A., van't Westeinde, S., van der Aalst, C., Thunnissen, E. (2009) Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *New England Journal of Medicine*, **361(23)**: 2221-2229.
- [5] Cavion, C.C., Altmayer, S., Forte, G.C., Feijó Andrade, R.G., Hochegger, D.Q.D.R., Zaguini Francisco, M., Camargo, C., Patel, P., Hochegger, B. (2024) Diagnostic Performance of MRI for the Detection of Pulmonary Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, **6(2)**: e230241.
- [6] Wu, Z., Tan, F., Xie, Y., Tang, W., Wang, F., Xu, Y., Cao, W., Qin, C., Dong, X., Zheng, Y., Luo, Z. (2023) A strategy to reduce the false-positive rate after low-dose computed tomography in lung cancer screening: A multicenter prospective cohort study. *Cancer Medicine*, **12(13)**: 14781-14793.

- [7] Grenier, P. A., Brun, A. L., Mellot, F. (2022) The potential role of artificial intelligence in lung cancer screening using low-dose computed tomography. *Diagnostics*, **12(10)**: 2435.
- [8] Okamura, K., Takayama, K., Izumi, M., Harada, T., Furuyama, K., Nakanishi, Y. (2013) Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung cancer*, **80(1)**: 45-49.
- [9] Arrieta, O., Villarreal-Garza, C., Martínez-Barrera, L., Morales, M., Dorantes-Gallareta, Y., Peña-Curiel, O., Contreras-Reyes, S., Macedo-Pérez, E.O., Alatorre-Alexander, J. (2013) Usefulness of serum carcinoembryonic antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer: a prospective cohort study. *BMC cancer*, **13**: 1-7.
- [10] Dudkina, N.V., Spicer, B.A., Reboul, C.F., Conroy, P.J., Lukoyanova, N., Elmlund, H., Law, R.H., Ekel, S.M., Kondos, S.C., Goode, R.J., Ramm, G. (2016) Structure of the poly-C9 component of the complement membrane attack complex. *Nature communications*, **7(1)**: 10588.
- [11] Chong, P.K., Lee, H., Loh, M.C.S., Choong, L.Y., Lin, Q., So, J.B.Y., Lim, K.H., Soo, R.A., Yong, W.P., Chan, S.P., Smoot, D.T. (2010) Upregulation of plasma C9 protein in gastric cancer patients. *Proteomics*, **10(18)**: 3210-3221.
- [12] Narayanasamy, A., Ahn, J. M., Sung, H. J., Kong, D. H., Ha, K. S., Lee, S. Y., Cho, J. Y. (2011) Fucosylated glycoproteomic approach to identify a complement component 9 associated with squamous cell lung cancer (SQLC). *Journal of proteomics*, **74(12)**: 2948-2958.
- [13] Chantaraamporn, J., Champattanachai, V., Khongmanee, A., Verathamjamras, C., Prasongsook, N., Mingkwan, K., Luevisadpibul, V., Chutipongtanate, S., Svasti, J. (2020) Glycoproteomic analysis reveals aberrant expression of complement C9 and fibronectin in the plasma of patients with colorectal cancer. *Proteomes*, **8(3)**: 26.
- [14] Lazar, J., Antal-Szalmás, P., Kurucz, I., Ferenczi, A., Jozsi, M., Tornyai, I., Muller, M., Fekete, J.T., Lamont, J., FitzGerald, P., Gall-Debreceeni, A., Kadas, J., Vida, A., Tardieu, N., Kieffer, Y., Jullien, A., Guergova-Kuras, M., Hempel, W., Kovacs, A., Kardos, T., Bittner, N., Csanky, E., Szilasi, M., Losonczy, G., Szondy, K., Galffy, G., Csada, E., Szalontai, K., Somfay, A., Malka, D., Cottu, P., Bogos, K., Takacs, L. (2023) Large-scale plasma proteome epitome profiling is an efficient tool for the discovery of cancer biomarkers. *Molecular & Cellular Proteomics* **22**: 100580.



Tornyai Ilona, a Debreceni Egyetemen 2014-ben szerzett biológus diplomát, majd 2016-ban molekuláris biológus MSc képesítést szerzett biokémia-genomika szakirányon. Tanulmányait számos további képesítéssel egészítette ki: 2019-ben angol-magyar orvos- és egészségtudományi szakfordító oklevelet, 2022-ben minőségirányítási szakember, majd 2023-ban lean menedzser képesítést szerzett. 2024-ben klinikai kutatási munkatársként végzett a Miskolci Egyetemen. Doktori tanulmányait a Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskolában folytatta, PhD fokozatának megvédésére 2025-ben került sor. Jelenleg a Debreceni Egyetem Tüdőgyógyászati Tanszék tudományos segédmunkatársként dolgozik.

A Tks4 állványfehérje szerepe a tumoros sejtek jelátvitelében

László Loretta

HUN-REN, Természettudományi Kutatóközpont
Molekuláris Élettudományi Intézet
e-mail: laszlo.loreto@ttk.hu
témavezető: Dr. Vas Virág

Role of Tks4 scaffold protein in tumor cell signaling

Összefoglalás

A közelmúltban jelent meg a hibrid epiteliális-mezenchimális átmenet (EMT) fogalma a tudományos irodalomban, amelynek jelentése az, hogy bizonyos tumor sejtek egy időben epiteliális és mezenchimális markereket is expresszálnak, amely során rugalmasan mozognak az epiteliális-mezenchimális tengelyen. Munkám során a tumorszövetben megfigyelhető EMT-szerű folyamatokat vizsgáltam különös tekintettel a Tks4 fehérjére, mint potenciális EMT-t befolyásoló faktorra. A Tks4 egy állványfehérje, melynek szerepét egyre fokozottabban kutadják, mint potenciális biomarkert bizonyos ráktípusokban. Hipotézisünk szerint, a Tks4 hiányával összefüggő, rendellenes EMT szabályozás jelentős szerepet játszhat egyes tumorok fejlődésében. PhD munkámban tüdő adenokarcinóma sejtekben (A549) CRISPR/Cas9 technológiát alkalmazva vizsgáltam a Tks4 kiütés hatásait. A Tks4 hiánya egy EMT-szerű hibrid fenotípus kialakulását okozta. Tüdőrákos szövetekből származó mintákból qPCR mérésekkel kimutattam, hogy a Tks4 potenciális biomarkerként szolgálhat az egészséges és a rákos tüdőszövetek megkülönböztetésére. Ahhoz, hogy bővítsük az ismereteinket a Tks4 szerepéről az EMT-szerű folyamatok szabályozásában tüdőráksejtekben, megvizsgáltam a Tks4 interaktómját is, és új partnereket azonosítottam (pl. CAPZA1 fehérjét) Tks4-IP-tömegspektrometriás és Tks4-IP-Western blot módszerekkel. Eredményeim azt mutatták, hogy a Tks4, mint központi állványfehérje, az általa szabályozott interaktóm összetételétől függően hatással lehet a tüdőtumor progressziójára.

Kulcsszavak: EMT, CAPZA1, Tks4, tüdőrák

Summary

Recent research has introduced the concept of hybrid epithelial-mesenchymal transition (EMT), describing tumor cells that concurrently express both epithelial and mesenchymal markers and display dynamic plasticity along the epithelial-mesenchymal spectrum. In this study, I focused on EMT-like processes in lung tumor tissues, emphasizing the novel regulatory role of the scaffold protein Tks4, which is increasingly recognized as a potential biomarker in selected cancer types. Our investigations demonstrated that loss of Tks4 in lung adenocarcinoma (A549) cells, using CRISPR/Cas9 technology, resulted in the development of a hybrid EMT phenotype. Quantitative PCR analyses of lung tumor samples revealed that Tks4 expression level can distinguish healthy and cancerous lung tissues, supporting its biomarker potential. To further elucidate the mechanistic role of Tks4 in EMT regulation, I performed detailed interactome mapping and identified novel protein partners, such as CAPZA1, via Tks4 immunoprecipitation followed by mass spectrometry and Western blotting. These findings indicate that Tks4, as a central scaffold protein, modulates lung tumor progression through its interaction network, underscoring its significance in EMT-like cellular plasticity and its promise as a diagnostic marker.

Keywords: EMT, CAPZA1, Tks4, lung cancer

Bevezetés

Az epiteliális-mezenchimális átmenet (EMT)

Az epiteliális-mezenchimális átmenet (EMT) egészséges sejtek esetében egy szigorúan koordinált folyamat, ahol az epiteliális sejtek elvesztik epiteliális tulajdonságaikat és mezenchimális jellegzetességeket nyernek. Egészséges szövetekben az EMT-nek kiemelt

szerpe van az embrionális fejlődés során, és a felnőtt szervezetben sebgyógyuláskor. Nem egészséges szövetekben is végbemegy az EMT folyamata, de a kóros EMT koordinálása már koránt sem olyan szigorú lépéseken keresztül valósul meg, mint normál esetben. A kóros EMT-nek a tumor progresszió során a metasztázis képzés folyamatában van meghatározó szerepe. A tumorsejtekben megvalósuló EMT során úgynevezett köztes állapotok is fennállnak, amelyet hibrid EMT-nek vagy részleges EMT-nek nevezünk. Ilyen (EMT-like) fázisban a sejtek úgynevezett epitheliás mezenchimális plaszticitással (EMP) rendelkeznek, amely során ko-expresszálhatják az epiteliális (E-cadherin) és mezenchimális (fibronectin, vimentin, Snai2, N-cadherin) markereket egyaránt [1].

A doktori értekezésben szereplő állványfehérje a Tks4 (gén név: SH3PXD2B), amely hidat képez a növekedési faktor receptorok és az effektor jelátviteli fehérjék között [5]. A Tks4 prolin gazdag régiókkal (PRM) és négy SH3 doménnel rendelkezik, amelyek a leggyakoribb protein felismerő motívumok. Ezek mellett tartalmaz egy hosszú rendezetlen régiót, valamint egy Phox homology (PX) membránköti domént. Szerkezetéből adódóan számos molekula kapcsolódását teszi lehetővé. A Tks4 többek között az EGF-EGFR-Src jelátviteli út résztvevője [6].

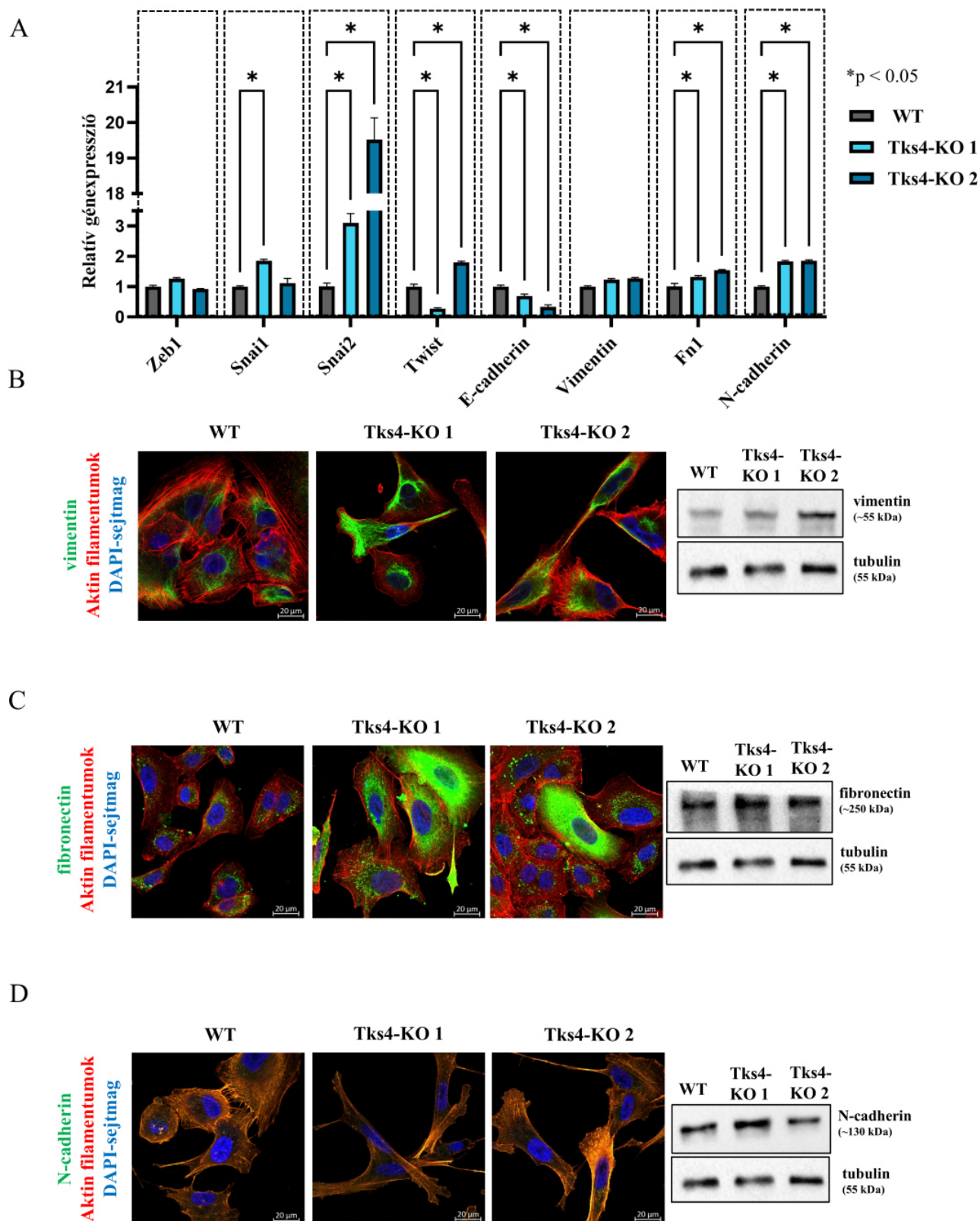
Tks4 szerepe a különböző ráktípusokban

A Tks4 fehérje legismertebb szerepe a ráksejtek invadopódia-képzésének szabályozása, amit több kutatócsoport, köztük Sara Courtneidge és Iizuka is bizonyított, például melanóma progresszióban [7,8]. Kutatócsoportunk mutatta ki először, hogy a Tks4 ennél összetettebb funkcióval bír: hiánya vastagbélráksejtekben EMT-szerű átalakulást okoz [9]. Tovább vizsgálva ezt a jelenséget Tantos Ágnes csoportja is igazolta, hogy a Tks4 kiütés megváltozott transzkriptómhoz vezetett nemcsak a fehérjekódoló mRNS-ek szintjén, de a hosszú nem-kódoló RNS-ek (lncRNS) csoportjában is, ugyanis bemutatták, hogy számos tumor progresszióban résztvevő mRNS és lncRNS szintje megváltozott a Tks4-KO vastagbélrák sejtekben a vad típusú sejtekhez képest. Továbbá kutatócsoportunk szerint a Tks4-CD2AP interakció kulcsfontosságú lehet az EMT-szabályozásban [10]. Más daganatokban, gyomorrákban és hepatocelluláris karcinómában is összefüggést találtak Tks4-expresszió és rossz prognózis között, ami biomarker potenciálját erősíti [11,12]. Mindezek alapján feltételezzük, hogy a Tks4 a különböző ráktípusokban is részt vehet az EMT-folyamatokban, és alkalmas lehet biomarkernek. Különösen tüdőrákos esetekben lehet irányító szerepe, mivel krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD-ben) a Tks4-es központi szabályozó génként azonosították, továbbá a tüdőrák esetében már kimutatott szerepe van az EMT folyamatának [13,14].

Eredmények

I.A Tks4 kiütés hatása az EMT-szerű folyamatra

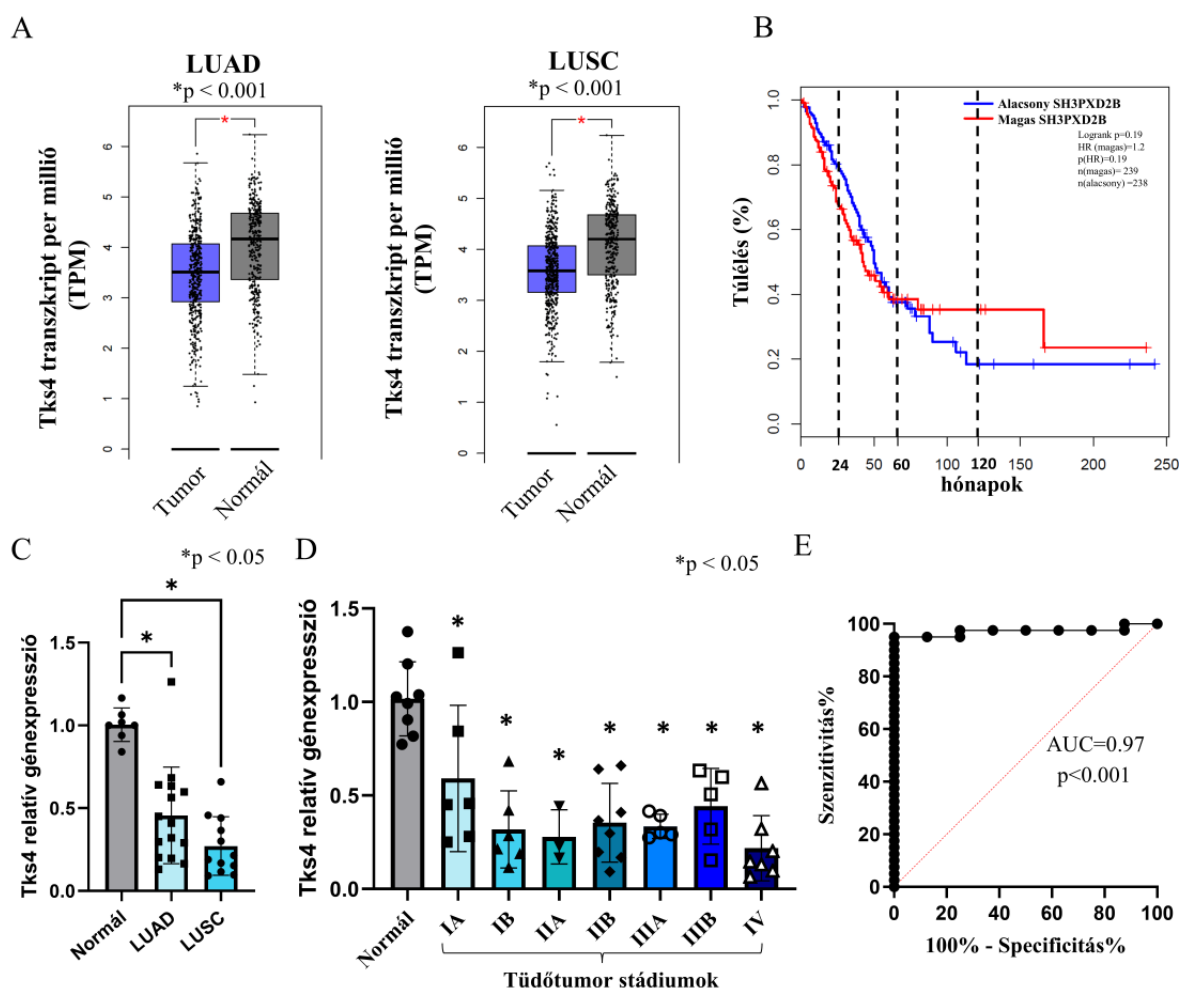
A CRISPR-Cas9 módszerrel létrehoztam Tks4-KO A549 sejteket és ezután RT-qPCR, Western blot (WB) és immuncitokémia (ICC) módszerekkel megmértem az EMT markerek változását, hogy megvizsgáljam a Tks4 nemrég felfedezett, de kevésbé ismert hatását a tüdőráksejtek EMT folyamatára (1. ábra). A qPCR eredmények azt mutatták, hogy a mezenchimális markerek (fibronectin, Snai1, Snai2 és Twist) a vad típusú A549 sejtekben alapszinten expresszálódtak; azonban mindkét Tks4-KO klónban a fibronectin, Snai2 és N-cadherin expressziós szintje emelkedett, míg az E-cadherin expressziója csökkent. Ezenkívül az egyik Tks4-KO klón a Snai1 és a Twist transzkripció faktorok megnövekedett mRNS-szintjét mutatta (1A ábra).



1. ábra. Az EMT-vel kapcsolatos markerek expressziós szintjének változása a Tks4-KO sejtekben RT-qPCR, ICC és WB módszerekkel. (A) Az EMT-vel kapcsolatos legfontosabb transzkripciós faktorok (Zeb1, Snail1, Snail2, Twist) és az epiteliális-mezenchimális markerek (N-cadherin, E-cadherin, Vimentin, Fibronectin (Fn1)) RT-qPCR analízise. A géneexpressziós szinteket a GAPDH-ra normalizáltam. Az Alexa Fluor 488-al jelölt (zöld) vimentin **(B)**, fibronectin **(C)**, N-cadherin **(D)** lokalizációját F-aktinnal (Phalloidin-piros) festve ICC segítségével vizualizáltam a két Tks4 KO tüdőrákos klónban (KO1 és KO2) (konfokális képek, nagyítás: 63x képek). A vizsgált fehérjék szintjét WB-al mértem (jobb oldali panelek).

A vimentin és a fibronectin a Tks4-KO sejtekben a vad típusú sejtekhez képest megnövekedett expressziót mutat ICC és WB mérések alapján (1BC ábra). A Tks4-KO sejtekben más EMT markerek, például az N-cadherin fehérje expressziós szintjében nem észleltünk szignifikáns különbségeket (1D ábra). Ezen markerek, különösen a fibronectin, vimentin, Snai2, N-cadherin és E-cadherin megváltozott expressziós szintje, valamint a Tks4-KO sejtek megváltozott, megnyúlt morfológiája (20EF ábra) arra utal, hogy a Tks4-KO sejtek EMT-szerű fenotípust mutatnak.

II. A Tks4 expressziójának downregulációja a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) progressziójában



2. ábra. A Tks4 mRNS szintjének vizsgálata humán tüdődaganat mintákban bioinformatikai adatbázis és human TissueScan cDNA array segítségével. (A) Tks4 mRNS expressziós szintek a tüdő adenokarcinómában (LUAD) és laphámsejtes tüdőrákban (LUSC) a GEPIA2 adatbázisból (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>). Az expressziós szinteket normál tüdőszövetek (normál minták elemszáma LUAD adatsor esetében $n=346$, normál minták elemszáma LUSC adatsor esetében $n=337$) és tumoros tüdőszövetek (tumoros minták elemszáma LUAD adatsor esetében $n=483$, tumoros minták elemszáma LUSC adatsor esetében $n=486$) esetében vizsgáltam. **(B)** A Tks4 génexpresszió prognosztikai elemzése a tüdőrákos betegek túlélésére vonatkozóan a GEPIA2 adatbázis felhasználásával. A piros vonal a "magas Tks4-szintű csoportot" ($n=239$), míg a kék vonal az "alacsony Tks4-szintű csoportot" ($n=238$) jelöli. A szaggatott vonalak az elemzés 2, 5 és 10 éves túlélési rátáját jelzik, tükrözve a Tks4-szint különbségeit a túlélési görbékben. **(C)** Humán TissueScan cDNA-array segítségével mért Tks4 génexpressziós adatok. Az expressziós szinteket normál tüdőszöveti minták ($n=8$), LUAD betegek ($n=15$) és LUSC betegek ($n=12$) esetében mutatjuk be. **(D)** A Tks4 génexpresszió elemzése különböző stádiumú tüdőrákszövetekben. Az array az I-től IV-ig terjedő stádiumokat tartalmazta. Ezeknek a stádiumoknak az osztályozása az adott daganat méretén, valamint a nyirokcsomók és/vagy távoli szervek egyidejű érintettségén alapul. A tüdőrák legagresszívabb stádiuma a IV. stádium, amely az áttétes tüdőrák. Az arrayben szereplő betegségstádiumok és a mintaszámok a következők voltak: IA ($n=6$), IB ($n=6$), IIA ($n=3$), IIB ($n=8$), IIIA ($n=5$), IIIB ($n=5$) és IV ($n=7$). Az expressziós szinteket GAPDH-szintre normalizáltam. A p -értékeket Student's unpaired t-test párosított t-próbával vagy ANOVA-tesztel és Tukey posthoc tesztel számoltam ki a normál szövetek Tks4 expressziójához hasonlítva. **(E)** A TissueScan cDNA array eredményeinek ROC-elemzése. AUC=Görbe alatti terület: 0.97.

A Tks4 fehérje humán tüdőrákra gyakorolt hatásának további vizsgálatához a GEPIA2 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) adatbázis segítségével elemeztem a Tks4 mRNS szintjét tüdőrákos betegekből származó mintákban.

Az adatbázis a Tks4 mRNS expressziójának szignifikáns csökkenését mutatta ki a tumoros tüdőszövetekben a normál tüdőszövetekhez képest mind a tüdő adenokarcinóma (LUAD), mind a tüdő laphámsejtes karcinóma esetében (LUSC) (2A ábra). Továbbá azt is megfigyeltem, hogy a Tks4 mRNS csökkent szintje a tüdőrákos betegek rosszabb túlélésével korrelál (2B ábra).

Az *in silico* eredmények validálása érdekében humán mintákat tartalmazó cDNS array-t végeztem a Tks4 mRNS-szintjének mérésére 48 humán tüdőszövetmintában, amely egészséges és különböző stádiumú nem kissejtes tüdőtumor mintákat is tartalmazott. A humán tüdőtumor cDNS array eredményei alátámasztották az adatbázis-elemzés eredményeit, és a Tks4 expressziójának csökkenését mutatták a tüdőrákos mintákban a normál mintákhoz képest (2C ábra). Emellett a tüdőrák stádiumainak elemzése olyan tendenciát mutatott, hogy a Tks4 szintje a normál szövetekben volt a legmagasabb, és minden stádiumban szignifikánsan alacsonyabb volt a Tks4 szintje, legfőképpen a legalacsonyabb szint az agresszívebb, IV. stádiumú tüdőrákban volt (2D ábra). A Tks4 alacsony expressziós szintje metasztatikus rákos betegeknél tovább validálta a Tks4-hiányos tüdőrák sejtmmodellünket a Tks4 EMT szabályozásban betöltött szerepének tanulmányozására.

A csökkent Tks4 mRNS-szint, mint biomarker potenciáljának felmérése érdekében ROC (receiver operating characteristic) elemzéseket végeztem, amelyek megmutatják a Tks4 expressziós szintjének érzékenységét és specifitását a normál és tüdőrákos szövetek megkülönböztetésében (2E ábra). A TissueScan cDNS-array adatainak elemzése azt mutatta, hogy a Tks4 expressziós szintje rendkívül specifikus és érzékeny markerként szolgál, amit a görbe alatti terület (AUC) 0,97-es értéke is jelez (2E ábra).

III. Tks4-CAPZA1 interakciójának azonosítása

Ahhoz, hogy megvizsgáljuk a Tks4 szerepét a tumorbiológiában és így az EMT folyamatában, nem elég a leíró expressziós szint elemzések elvégzése, hanem a folyamat szignáltranszdukciós aspektusának vizsgálatára is szükség van. Ezért a Tks4 állványfehérjével kapcsolatba lépő jeltovábbító molekulák feltérképezését is elvégeztem, hogy a Tks4-általi EMT folyamat szabályozás lehetséges molekuláris közreműködőit azonosítsam. E célból Tks4 immunprecipitációt (IP) végeztem különböző rákos sejtek lizátumaiból, majd tömegspektrometriai analízisre (MS) küldtük a mintákat. Ötféle rákos sejtvonalat vizsgáltunk: MCF7- emlőrák sejtvonalat, HPAC- hasnyálmirigyrák sejtvonalat, N87- gyomorrák, HCT116- vastagbélrák, és A549- tüdőrák sejtvonalat.

Az MS-analízis során azonosított új potenciális partnerfehérjék közül a CAPZA1 felkeltette a figyelmünket a korábban még nem vizsgált Tks4-CAPZ interakció miatt, valamint, hogy a CAPZA1 mind az öt elemzett sejtvonalban jelen volt, mint potenciális Tks4 partnermolekula (1. táblázat).

A CAPZA1 a CAPZB-vel egy CAPZ néven ismert heterodimert alkot, amely az aktin filamentumok tüskés "barbed" végének szabályozott lezárásáért felelős. A legújabb eredmények azt mutatták, hogy a CAPZ szabályozó szerepet játszik az EMT-vel kapcsolatos eseményekben. Huang és

munkatársai kimutatták, hogy a CAPZA1 gátolja az EMT-t az aktin citoszkeleton átrendeződésének szabályozásával, és a CAPZA1 alacsony szintje elősegíti az EMT folyamatot, amit alacsony oxigénszintű körülmények között hepatocelluláris karcinóma sejtekben mértek ki [21,22]. Ezen ismeretekre alapozva, úgy döntöttünk, hogy megvizsgálom a Tks4-CAPZA1 kapcsolatot.

1. táblázat. Részlet a Tks4-IP-MS adatokból.

vizsgált sejtvonala	ID	Molekula tömeg	peptidszám	
			Anti-Tks4-IP minta	kontroll minta
A549	CAPZA1	33 kDa	4	0
HCT116	CAPZA1	33 kDa	9	1
N87	CAPZA1	33 kDa	9	1
MCF7	CAPZA1	33 kDa	4	0
HPAC	CAPZA1	33 kDa	4	0

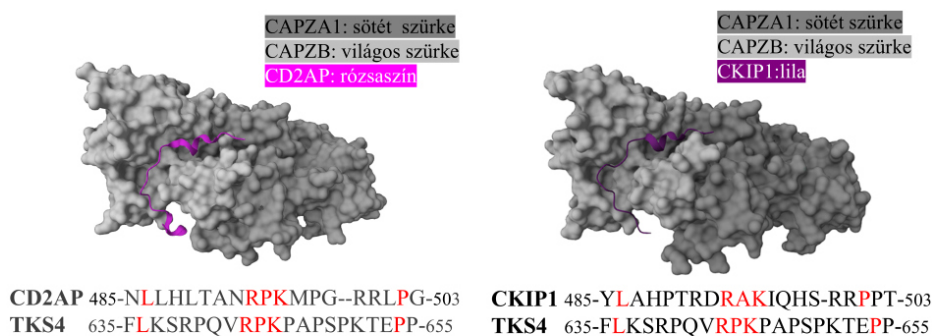
Elsőként adatbázis-elemzéses lépéseket tettünk Dr. Pancsa Rita segítségével a Tks4 és CAPZA1 fehérjék közötti lehetséges kölcsönható szekvenciamotívumok azonosítására. Felfedeztük, hogy a Tks4 harmadik és negyedik SH3-doménje közötti hosszú rendezetlen régió tartalmaz egy erősen konzervált motívumot, amely nagymértékű hasonlóságot mutat CAPZ-t kötő fehérjékben leírt „Actin Capping fehérjékkel kölcsönható rövid lineáris motívumhoz” (ennek a motívumnak a neve: capping protein interacting motif: CPI; lásd http://elm.eu.org/elms/LIG_ActinCP_CPI_1). A SlimSearch4 szerver segítségével rákerestünk az egyszerűsített (általánosan konzervált aminosavak által alkotott) CPI motívumra, hogy megtaláljuk a humán proteomban az olyan fehérjét, melyek tartalmazzák ezt a motívumot [23]. Az eredményül kapott lista a Tks4 636-654. szekvenciáját is tartalmazta. A SlimSearch4 számításai szerint tehát a Tks4-ben azonosított CPI motívum nagyon hasonló a CAPZ ismert interakciós partnereiben fellelhető már validált CPI motívumokhoz. A Tks4-CAPZA kölcsönhatást feltáró kísérletes eredményeink és az azonosított motívum kedvező tulajdonságai nagyon ígéretes, CPI motívum útján kölcsönható új CAPZ partnerre teszik a Tks4-et.

Régóta ismert, hogy a CAPZ heterodimer úgynevezett „stalk” szár régiójához a CPI motívumon keresztül kötődnek a capping protein regulátorok, mint például a kazein kináz 2-interacting protein-1 (CKIP1), CD2 Associated Protein (CD2AP), capping protein Arp2/3 myosin I linker (CARMIL) fehérjék, SH3 Domain Containing Kinase Binding Protein 1 (SH3KBP1 vagy másnéven Cin85) [25]. A CPI motívumok által közvetített, már ismert kölcsönhatásokat a 3A ábrán mutatom be. A Tks4-ből származó CPI-szerű motívum szekvenciáját összehasonlítottuk a CD2AP és a CKIP1 CPI motívumaival. Az illesztések (3A ábra alsó része) azt mutatják, hogy a Tks4 a

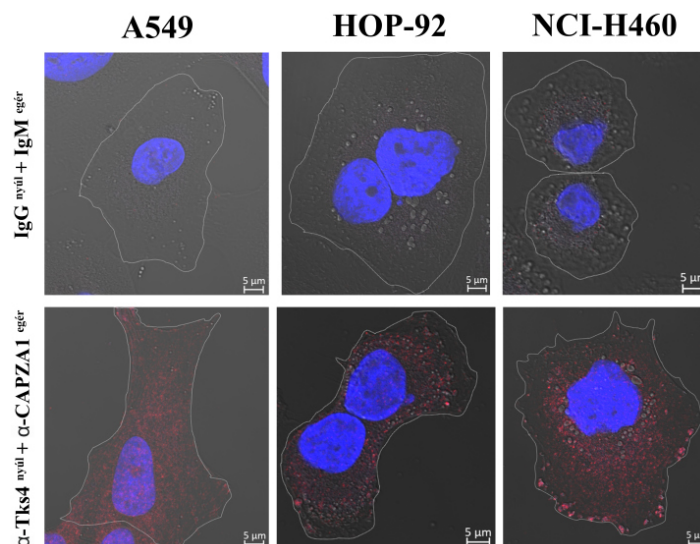
CPI motívum legfontosabb pozícióiban (a 3A ábrán pirossal jelölt pozíciók) ugyanazokat vagy hasonló aminosavakat tartalmaz, mint az ismert interaktorok. Ezen elemzés alapján azt a konklúziót vontuk le, hogy a Tks4-ben található CPI-szerű motívum valószínűsíthetően az elsődleges CAPZ kölcsönhatási hely, és potenciálisan a CAPZ heterodimer szár régiójához kötődhet, hasonlóan más Capping fehérje regulátorokhoz (3A ábra).

Következő lépésben Proximity Ligációs esszével (PLA) is megpróbáltam kimutatni a Tks4 és CAPZA1 interakcióját tüdőrák sejtekben. A mérésbe további két másik tüdőtumorból származó sejt vonalat is bevontam (HOP-92: tüdő nem kissejtes karcinóma, NCI-H460: tüdő nagysejtes karcinóma). A Tks4 és CAPZA1 kettős festésének eredményét fixált sejtekben a 3B ábrán mutatom be, amely a két fehérje szoros közelségét és kötődését bizonyítja mindhárom tüdőrákos sejt vonal sejtjeinek citoplazmájában (a CAPZA1 fehérje sejtben belüli lokalizációjának kimutatása a BIOKÉMIA mostani címlapján látható).

A



B

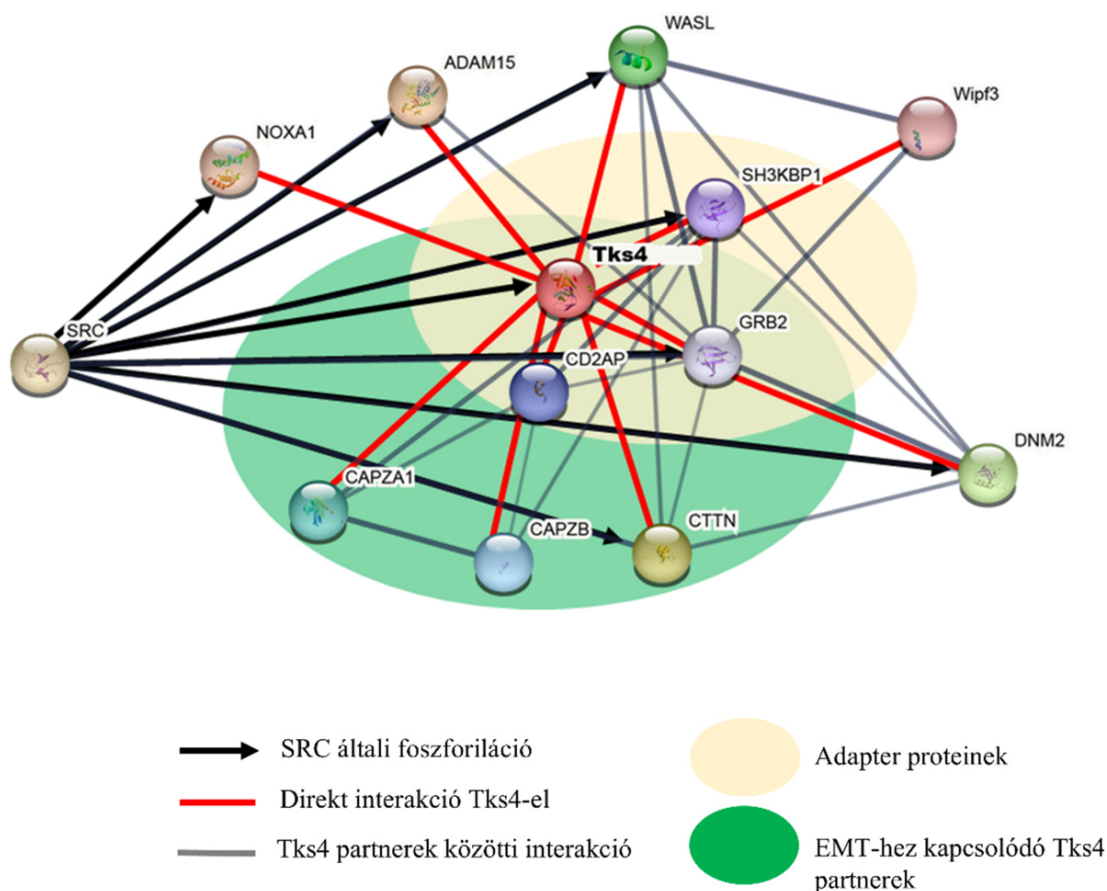


3. ábra. Tks4-CAPZA1 kölcsönhatás validálása. (A) A Tks4-ben a CAPZ fehérje kötéséhez szükséges interakciós motívum azonosítása, amelyhez két már ismert CAPZ-vel interakcióba lépő fehérje (a CD2AP és a CKIP) CAPZ-vel alkotott komplexének kristályszerkezetét töltöttük le a Protein Data Bank (PDB) adatbázisból (<https://www.rcsb.org/>). A CAPZ heterodimerrel együtt kristályosított CD2AP-ban lévő CAP interakciós motívum (PDB ID:3AA6; bal oldal), valamint CKIP-ben lévő CAP interakciós motívum (PDB ID:3AA1; jobb oldal) vizualizációja. Alsó részen: a CD2AP és a CKIP fehérjékben lévő CAP interakciós motívumok és illesztésük a Tks4-ben prediktált CAP motívumhoz. A kölcsönható motívum konzervált aminosavai pirossal vannak kiemelve. (B) A Tks4-CAPZA1 kötődés megerősítése a három tüdőráksejtben Duolink PLA festéssel. A felső sorokban a kontroll minták láthatók, melyek csak másodlagos antitestekkel lettek kezelve (anti-nyúl IgG és anti-egér IgM). Az alsó sorban, anti-Tks4 (nyúl) és anti-CAPZA1 (egér) antitesteket egyszerre használtam a két fehérje közötti kötődés vizualizálására. A piros pontok a két fehérje közötti kölcsönhatáskor jelennek meg, amikor a két másodlagos ellenanyag közel kerül egymáshoz. A sejthatárokat fehér vonalak jelzik a fáziskontrasztos képek alapján (63x).

IV.A Tks4 interaktóm vizsgálata és szerepe az EMT folyamatában

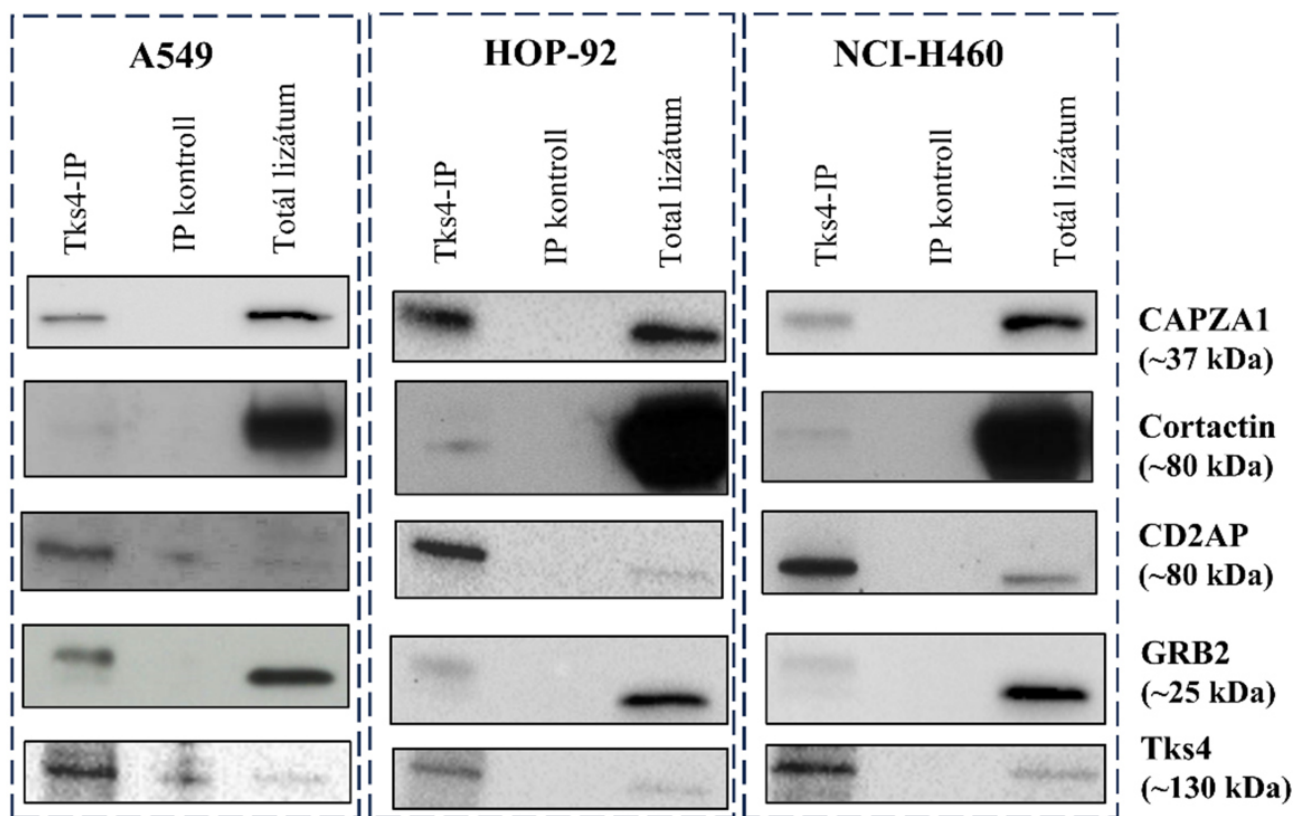
Végül célunk az volt, hogy feltárjuk a Tks4 által közvetített molekuláris eseményeket, amelyek részt vesznek az EMT szabályozásában. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a Tks4 a PX doménjén keresztül a plazmamembránhoz képes kötődni, és hogy SH3 doménjén keresztül kölcsönhatásba lép a jelátvitelben résztvevő fehérjékkel, koordinált kapcsolatokat létesítve azok prolinban gazdag régióival. Feltételeztük, hogy a Tks4 doménszerkezetének multivalens tulajdonságai és a különböző típusú szignálfehérjék megkötésére való képessége lehetővé teheti nemcsak az invadopodia-szabályozó fehérjék, hanem a potenciális EMT-szabályozó fehérjék toborzását is.

A Tks4-függő jelátviteli útvonalak mélyebb megismerése érdekében áttekintettem a Tks4 kevés, az irodalomban leírt kötőpartnerét és létrehoztam a Tks4 interakciós hálózatát az általunk azonosított Tks4 partnerfehérjék (a CAPZ fehérjét is beleértve), a STRING adatbázis (<https://string-db.org/>) segítségével (4. ábra). Ezután azokra a szignálfehérjékre összpontosítottam, amelyekről ismert, hogy hatással vannak az EMT-re (CAPZA1, CD2AP, CTTN, GRB2). A fehérje-fehérje interakciós elemzés (4. ábra) kimutatta, hogy a Tks4 három adaptorfehérjével képes fehérjekomplexet alkotni: SH3 Domain Containing Kinase Binding Protein 1 (SH3KBP1/Cin85), CD2AP (CD2-associated protein) és Growth factor receptor-bound protein 2 (Grb2). Ez az állványfehérjékből álló csomópont számos EMT-hez kapcsolódó jelátviteli fehérje számára szolgálhat dokkoló platformként.



4. ábra. A Tks4 partner molekulák fehérje-fehérje kölcsönhatásainak elemzése: A Tks4 teljes interakciós hálózata. A piros vonalak a Tks4 közvetlen interakcióit jelzik. A fekete nyilak az Src általi foszforilációt mutatják. A szürke vonalak a hálózatban lévő egyéb fehérjék közötti kölcsönhatásokat ábrázolják. A sárga ellipszis az adaptorfehérjék csomópontját, míg a zöld ellipszis az EMT-vel kapcsolatos Tks4-partnereket jelöli. Az interakciós elemzést a STRING (<https://string-db.org/>) segítségével vizualizáltam, beépítve kísérleti és az irodalmi adatokat.

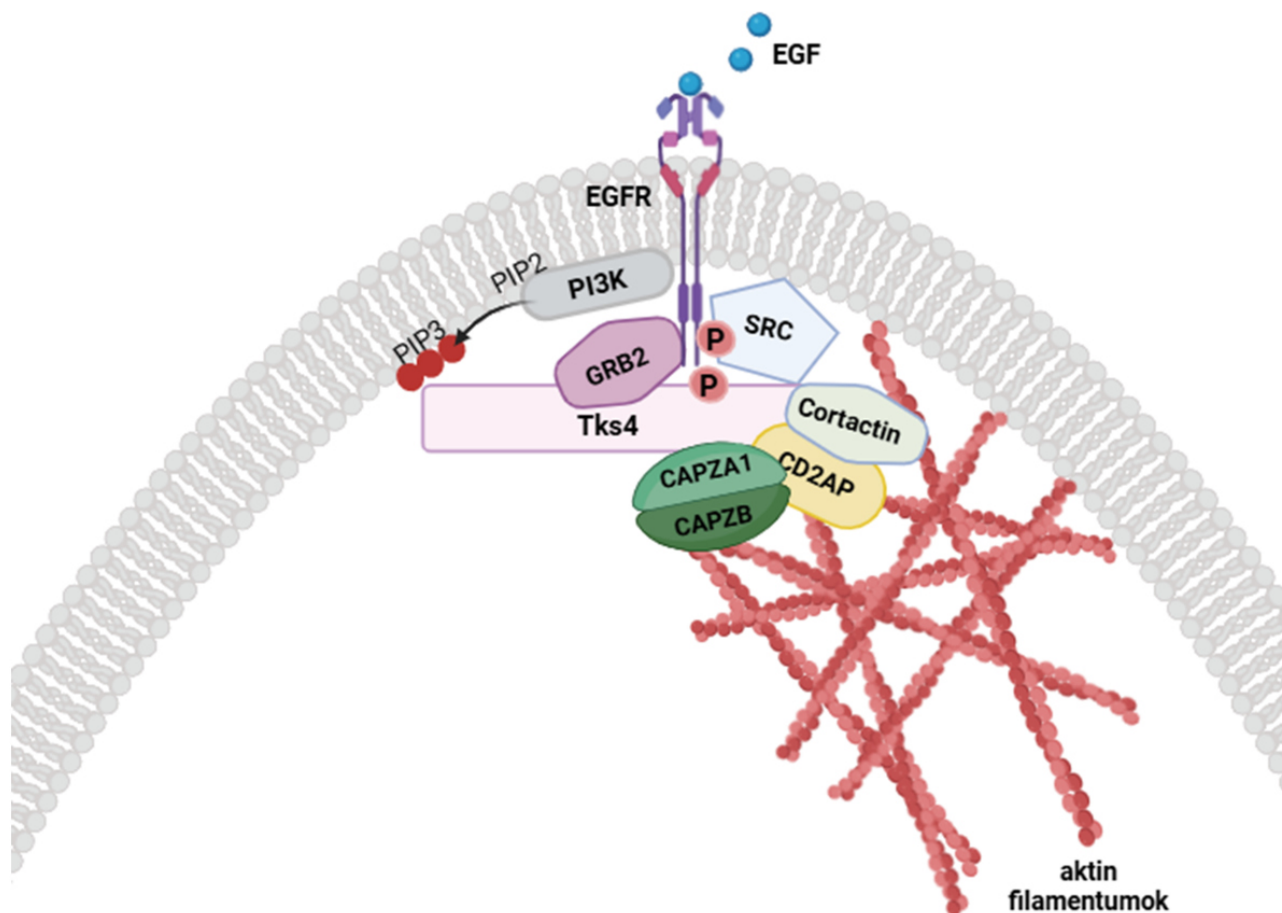
Ezután igazoltam az EMT-ben résztvevő fehérjék jelenlétét a Tks4-interaktómban: az endogén Tks4 fehérje immunprecipitálásával és WB kísérletekkel a három különböző NSCLC tüdőrák sejttypus lizátumaiból (A549: humán tüdő adenokarcinóma, HOP-92: humán tüdő nem kissejtes karcinóma, NCI-H460: humán tüdő nagysejtes karcinóma) (5.ábra). Az eredmények alapján arra következtettünk, hogy a Tks4 interaktómban a három tüdőrákos sejtvonalban is Tks4-hez kapcsolódnak a vizsgált EMT-ben szerepet játszó partnerfehérjék (Grb2, CAPZA1, Cortactin, CD2AP).



5. ábra. A Tks4 interaktóm validálása Tks4-IP-vel, majd Western blottal három tüdőrákos sejtvonalon (A549, HOP-92, NCI-H460).

Következtetések

Összefoglalva, ez a kutatás jelentősen bővíti ismereteinket a Tks4 fehérjéről és annak interaktómjáról. PhD disszertációmban bemutattam, hogy a Tks4 hiánya képes befolyásolni az EMT folyamatot tüdőráksejtekben, és valószínűsíthető, hogy a Tks4 és az általa szervezett hálózatban részt vevő molekulák jelenléte együttesen járulnak hozzá az EMT-szerű folyamatok szabályozásához (6.ábra).



6. ábra. A Tks4 lokalizációja, interakciós partnerei és a kapcsolódó folyamatok egy modellsejten belül. Az ábra a Biorender segítségével készített saját ábra.

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk:

- László L, Maczelka H, Takács T, Kurilla A, Tilajka Á, Buday L, Vas V & Apáti Á (2022) A Novel Cell-Based Model for a Rare Disease: The Tks4-KO Human Embryonic Stem Cell Line as a Frank-Ter Haar Syndrome Model System. *Int J Mol Sci* **23**.
- László L, Kurilla A, Tilajka Á, Pancsa R, Takács T, Novák J, Buday L & Vas V (2024) Unveiling epithelial plasticity regulation in lung cancer: Exploring the cross-talk among Tks4 scaffold protein partners. *Mol Biol Cell* **35**, 1–19.
- Ebben az összefoglalóban a doktori disszertációm egyik témarészletét mutattam be.

Irodalomjegyzék

- [1] Bornes L, Belthier G & van Rheenen J (2021) Epithelial-to-mesenchymal transition in the light of plasticity and hybrid e/m states. *J Clin Med* **10**.
- [2] Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR & Franklin WA (2002) The E-cadherin cell–cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer* **36**, 115–124.
- [3] You J, Li M, Cao LM, Gu QH, Deng PB, Tan Y & Hu CP (2019) Snail1-dependent cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells via exosomes. *QJM An Int J Med* **112**, 581–590.
- [4] Matsubara T, Tagawa T, Takada K, Toyokawa G, Shimokawa M, Kozuma Y, Akamine T, Haro A, Osoegawa A & Mori M (2019) Clinical and Prognostic Significance of the Epithelial–Mesenchymal Transition in Stage IA Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score–Matched Analysis. *Clin Lung Cancer* **20**, e504–e513.
- [5] Kudlik G, Takács T, Radnai L, Kurilla A, Szeder B, Koprivanacz K, Merő BL, Buday L & Vas V (2020) Advances in Understanding TKS4 and TKS5: Molecular Scaffolds Regulating Cellular Processes from Podosome and Invadopodium Formation to Differentiation and Tissue Homeostasis. *Int J Mol Sci* **21**, 1–28.
- [6] Dülk M, Szeder B, Glatz G, Merő BL, Koprivanacz K, Kudlik G, Vas V, Sipeki S, Cserkaszy A, Radnai L & Buday L (2018) EGF Regulates the Interaction of Tks4 with Src through Its SH2 and SH3 Domains. *Biochemistry* **57**, 4186–4196.

- [7] Saini P & Courtneidge SA (2018) Tks adaptor proteins at a glance. *J Cell Sci* **131**.
- [8] Murphy DA & Courtneidge SA (2011) The "ins" and "outs" of podosomes and invadopodia: Characteristics, formation and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* **12**, 413–426.
- [9] Szeder B, Tárnoki-Zách J, Lakatos D, Vas V, Kudlik G, Merő B, Koprivanacz K, Bányai L, Hámori L, Róna G, Czírók A, Füredi A & Buday L (2019) Absence of the Tks4 Scaffold Protein Induces Epithelial-Mesenchymal Transition-Like Changes in Human Colon Cancer Cells. *Cells* 2019, Vol 8, Page 1343 **8**, 1343.
- [10] Kurilla A, László L, Takács T, Tilajka Á, Lukács L, Novák J, Pancsa R, Buday L & Vas V (2023) Studying the Association of TKS4 and CD2AP Scaffold Proteins and Their Implications in the Partial Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Process. *Int J Mol Sci* **24**.
- [11] Zhu Y, Hu Y, Wang P, Dai X, Fu Y, Xia Y, Sun L & Ruan S (2023) Comprehensive bioinformatics and experimental analysis of SH3PXD2B reveals its carcinogenic effect in gastric carcinoma. *Life Sci* **326**, 121792.
- [12] Kui X, Wang Y, Zhang C, Li H, Li Q, Ke Y & Wang L (2021) Prognostic value of SH3PXD2B (Tks4) in human hepatocellular carcinoma: a combined multi-omics and experimental study. *BMC Med Genomics* **14**, 1–10.
- [13] Cui Y, Wang X, Zhang L, Liu W, Ning J, Gu R, Cui Y, Cai L & Xing Y (2022) A novel epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related gene signature of predictive value for the survival outcomes in lung adenocarcinoma. *Front Oncol* **12**, 974614.
- [14] Zhang S, Pang K, Feng X & Zeng Y (2022) Transcriptomic data exploration of consensus genes and molecular mechanisms between chronic obstructive pulmonary disease and lung adenocarcinoma. *Sci Reports* 2022 **121**, 1–14.
- [15] Iizuka S, Abdullah C, Buschman MD, Diaz B & Courtneidge SA (2016) The role of Tks adaptor proteins in invadopodia formation, growth and metastasis of melanoma. *Oncotarget* **7**, 78473.
- [16] Jacksi M, Schad E, Buday L & Tantos A (2023) Absence of Scaffold Protein Tks4 Disrupts Several Signaling Pathways in Colon Cancer Cells. *Int J Mol Sci* **24**, 1310.
- [17] Kui X, Wang Y, Zhang C, Li H, Li Q, Ke Y & Wang L (2021) Prognostic value of SH3PXD2B (Tks4) in human hepatocellular carcinoma: a combined multi-omics and experimental study. *BMC Med Genomics* **14**, 1–10.
- [18] Zhou L, Yu L, Wu S, Feng Z, Song W & Gong X (2015) Clinicopathological significance of KAI1 expression and epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol* **13**, 1–8.
- [19] Xiao D & He J (2010) Epithelial mesenchymal transition and lung cancer. *J Thorac Dis* **2**, 154.
- [20] Li F, Song QZ, Zhang YF, Wang XR, Cao LM, Li N, Zhao LX, Zhang SX & Zhuang XF (2022) Identifying the EMT-related signature to stratify prognosis and evaluate the tumor microenvironment in lung adenocarcinoma. *Front Genet* **13**, 1008416.
- [21] Huang D, Cao L & Zheng S (2017) CAPZA1 modulates EMT by regulating actin cytoskeleton remodelling in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* **36**, 1–9.
- [22] Huang D, Cao L, Xiao L, Song J xian, Zhang Y jun, Zheng P & Zheng S guo (2019) Hypoxia induces actin cytoskeleton remodeling by regulating the binding of CAPZA1 to F-actin via PIP2 to drive EMT in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* **448**, 117–127.
- [23] Krystkowiak I & Davey NE (2017) SLIMSearch: a framework for proteome-wide discovery and annotation of functional modules in intrinsically disordered regions. *Nucleic Acids Res* **45**, W464–W469.
- [24] Davey NE, Cyert MS & Moses AM (2015) Short linear motifs - ex nihilo evolution of protein regulation. *Cell Commun Signal* **13**.
- [25] Edwards M, Zwolak A, Schafer DA, Sept D, Dominguez R & Cooper JA (2014) Capping Protein Regulators Fine-Tune Actin Assembly Dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* **15**, 677.



László Loretta, a Debreceni Egyetemen 2018-ben szerzett orvosi laboratóriumi és képkötő diagnosztikai analitikus diplomát, majd 2020-ban molekuláris biológus MSc képesítést szerzett biokémia-genomika szakirányon. Doktori tanulmányait a Biológia Doktori Iskolában folytatta az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karán, ahol PhD fokozatának megvédésére 2025-ben került sor. Jelenleg a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont munkatársa. A kutatói munkája mellett a tudomány népszerűsítésében is aktívan részt vesz a Magyar Biokémia Egyesület Junior szekciójának képviselői pozíciójában.

„Áttekintő közlemények az MBKE tagjainak tollából” című rovat felhívása

Sarkadi Balázs
rovatvezető

A BIOKÉMIA folyóiratban hírül kívánjuk adni a MBKE tagok által írt, jelentős nemzetközi folyóiratokban megjelent angol nyelvű áttekintő (review) cikkeket. Biztosak vagyunk benne, hogy ez lehetővé tenné a hazai laboratóriumokban művelt témák jobb megismerését, anélkül, hogy a szerzőknek bármilyen külön munkát jelentene.

Az „Áttekintő közlemények az MBKE tagjainak tollából” című rovatban beküldött összefoglalók megjelenési formája: az eredeti cikk **első oldalának pdf változata** (amennyiben ezt a folyóirat engedi) és egy, a cikkhez vezető link.

A beküldés folyamatos az alábbi címre: sarkadi@biomembrane.hu



Áttekintő közlemények az MBKE tagjainak tollából

1. **Dániel Márton Tóth, Flóra Szeri, Mária Ashaber, Muhyiddeen Muazu, Lóránt Székvölgyi & Tamás Arányi:** Tissue-specific roles of de novo DNA methyltransferases. *Epigenetics & Chromatin* volume 18, Article number: 5 (**2025**)
doi:10.1186/s13072-024-00566-2
<https://epigeneticsandchromatin.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13072-024-00566-2>
2. **Julianna Novák, Tamás Takács, Álmos Tilajka, Loretta László, Orsolya Oravecz, Emese Farkas, Nándor Gábor Than, László Buday, Andrea Balogh, Virág Vas:** The sweet and the bitter sides of galectin-1 in immunity: its role in immune cell functions, apoptosis, and immunotherapies for cancer with a focus on T cells. *Seminars in Immunopathology* (**2025**) 47:24.
<https://doi.org/10.1007/s00281-025-01047-8>
3. **Karányi Z, Képes Z, Szabó Z, Csoma E, Székvölgyi L.** Evolutionary interplay between viruses and R-loops. *FEBS Lett.* **2025** May 31.
<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1873-3468.70086>

Az eredeti cikkek első oldalának pdf változata csatolva.

Tóth et al. *Epigenetics & Chromatin* (2025) 18:5
<https://doi.org/10.1186/s13072-024-00566-2>

Epigenetics & Chromatin

REVIEW

Open Access



Tissue-specific roles of *de novo* DNA methyltransferases

Dániel Márton Tóth^{1†}, Flóra Szeri^{2†}, Mária Ashaber¹, Muhyiddeen Muazu¹, Lóránt Székvölgyi^{3*†} and Tamás Arányi^{1,2*†}

Abstract

DNA methylation, catalyzed by DNA methyltransferases (DNMT), plays pivotal role in regulating embryonic development, gene expression, adaptation to environmental stress, and maintaining genome integrity. DNMT family consists of DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, and the enzymatically inactive DNMT3L. DNMT3A and DNMT3B establish novel methylation patterns maintained by DNMT1 during replication. Genetic variants of *DNMT3A* and *DNMT3B* cause rare diseases such as Tatton-Brown-Rahman and ICF syndromes. Additionally, somatic mutations cause common conditions such as osteoarthritis, osteoporosis, clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), hematologic malignancies, and cancer. While DNMTs have been extensively studied in vitro, in early development and in disease, their detailed physiologic roles remain less understood as in vivo investigations are hindered by the embryonic or perinatal lethality of the knockout mice. To circumvent this problem, tissue-specific *Dnmt3a* and *Dnmt3b* knockouts were engineered. This review explores their diverse molecular roles across various organs and cell types and characterizes the phenotype of the knockout mice. We provide a comprehensive collection of over forty tissue-specific knockout models generated by *cre* recombinase. We highlight the distinct functions of DNMT3A and DNMT3B in germ cells, early development, uterus, hematopoietic differentiation, musculoskeletal development, visceral organs, and nervous system. Our findings indicate that DNMT3A primarily regulates hematopoietic differentiation, while DNMT3B is crucial for cartilage homeostasis and ossification. We emphasize the context-dependent roles of DNMT3A and DNMT3B and demonstrate that they also complement DNMT1 maintenance methyltransferase activity. Overall, the expression patterns of DNMTs across tissues provide insights into potential therapeutic applications for treating neurologic diseases, cancer, and osteoporosis.

Keywords DNA methylation, *De novo* methyltransferase, *Dnmt3a*, *Dnmt3b*, Knockout, Cre recombinase, LoxP, Tissue-specific, Development, Differentiation, Stem cells

[†]Dániel Márton Tóth and Flóra Szeri contributed equally to this work.

[†]Lóránt Székvölgyi and Tamás Arányi contributed equally to this work.

*Correspondence:
Dániel Márton Tóth
toth.daniel2@semmelweis.hu
Flóra Szeri
szeri.flora@ttk.hu

Lóránt Székvölgyi
lorantsz@med.unideb.hu
Tamás Arányi
aranyi.tamas@ttk.hu

¹Department of Molecular Biology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

²Institute of Molecular Life Sciences, HUN-REN Research Centre for Natural Sciences, Budapest, Hungary

³Department of Molecular and Nanopharmaceutics, Genome Architecture and Recombination Research Group, Faculty of Pharmacy, MTA-DE Momentum, University of Debrecen, Debrecen, Hungary



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Seminars in Immunopathology (2025) 47:24
https://doi.org/10.1007/s00281-025-01047-8

REVIEW



The sweet and the bitter sides of galectin-1 in immunity: its role in immune cell functions, apoptosis, and immunotherapies for cancer with a focus on T cells

Julianna Novák¹ · Tamás Takács^{1,2} · Álmos Tilajka^{1,2} · Loretta László^{1,2} · Orsolya Oravecz^{2,3} · Emese Farkas^{3,4} · Nándor Gábor Than^{3,5} · László Buday^{1,6} · Andrea Balogh³ · Virág Vas¹

Received: 11 July 2024 / Accepted: 7 February 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

Galectin-1 (Gal-1), a member of the β -galactoside-binding soluble lectin family, is a double-edged sword in immunity. On one hand, it plays a crucial role in regulating diverse immune cell functions, including the apoptosis of activated T cells. These processes are key in resolving inflammation and preventing autoimmune diseases. On the other hand, Gal-1 has significant implications in cancer, where tumor cells and the tumor microenvironment (TME) (e.g., tumor-associated fibroblasts, myeloid-derived suppressor cells) secrete Gal-1 to evade immune surveillance and promote cancer cell growth. Within the TME, Gal-1 enhances the differentiation of tolerogenic dendritic cells, induces the apoptosis of effector T cells, and enhances the proliferation of regulatory T cells, collectively facilitating tumor immune escape. Therefore, targeting Gal-1 holds the potential to boost anti-tumor immunity and improve the efficacy of cancer immunotherapy. This review provides insights into the intricate role of Gal-1 in immune cell regulation, with an emphasis on T cells, and elucidates how tumors exploit Gal-1 for immune evasion and growth. Furthermore, we discuss the potential of Gal-1 as a therapeutic target to augment current immunotherapies across various cancer types.

Keywords Apoptosis · Cancer immune evasion · Galectin-1 · Immune checkpoint inhibitors · Immunotherapy · T lymphocytes

Andrea Balogh and Virág Vas contributed equally to this work.

Andrea Balogh
balogh.andrea@ttk.hu

Virág Vas
vas.virag@ttk.hu

¹ Signal Transduction and Functional Genomics Research Group, Institute of Molecular Life Sciences, HUN-REN Research Centre for Natural Sciences, Budapest 1117, Hungary

² Doctoral School of Biology, Institute of Biology, Eötvös Loránd University, Budapest 1117, Hungary

³ Systems Biology of Reproduction Research Group, Institute of Molecular Life Sciences, HUN-REN Research Centre for Natural Sciences, Budapest 1117, Hungary

⁴ Károly Rácz Conservative Medicine Division, Doctoral College, Semmelweis University, Budapest 1091, Hungary

⁵ Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University, Budapest 1088, Hungary

⁶ Department of Molecular Biology, Semmelweis University, Budapest 1094, Hungary

Abbreviations

α -SMA	Alpha-smooth muscle actin
ACOD1	Cis-aconitate decarboxylase
AP-1	Activator protein 1
APC	Antigen-presenting cell
β -Gal	β -galactoside
Bcl-2	B-cell lymphoma 2 protein
CAF	Cancer-associated fibroblast
C2GNT	Core 2 β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase
CCL2	C-C motif chemokine ligand 2
CAR	Chimeric antigen receptor
CESC	Cervical squamous cell carcinoma
CRD	Carbohydrate recognition domains
cHL	Classical Hodgkin lymphoma
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
CtxB	Cholera toxin subunit B
COAD	Colon adenocarcinoma
CXCL5	C-X-C motif chemokine ligand 5
OV	Ovarian serous cystadenocarcinoma

Published online: 03 April 2025

Springer



FEBS
Letters



PERSPECTIVE

Evolutionary interplay between viruses and R-loops

Zsolt Karányi^{1,2}, Zita Képes³, Zoltán Szabó⁴, Eszter Csoma⁵ and Lóránt Székvölgyi¹

¹ MTA-DE Momentum Genome Architecture and Recombination Research Group, Department of Molecular and Nanopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Hungary

² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary

³ Division of Nuclear Medicine and Translational Imaging, Department of Medical Imaging, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary

⁴ Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary

⁵ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary

Correspondence

L. Székvölgyi, MTA-DE Momentum Genome Architecture and Recombination Research Group, Department of Molecular and Nanopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Nagyerdei St. 98, Debrecen H-4032, Hungary
Tel: +36 52 411 717
E-mail: lorantsz@med.unideb.hu

(Received 5 April 2025, revised 20 May 2025, accepted 20 May 2025)

doi:10.1002/1873-3468.70086

Edited by Constantinos Stathopoulos

Viruses frequently interact with host transcriptional and epigenetic regulatory networks. A commonly overlooked element of these interactions is the formation of R-loops, three-stranded nucleic acid structures comprising an RNA–DNA hybrid and a displaced single DNA strand. Accumulating evidence implicates R-loops in viral integration site preferences, the regulation of latent viral genomes, epigenetic silencing, and even the genesis of small interfering RNAs (siRNAs) that modulate mobile viral elements. This perspective presents the potential connections among viral genes, transposons, and R-loops; examines the roles of R-loops in viral pathogenesis, latency, and reactivation; explores how viruses harness or evade R-loop-associated responses; and highlights future research directions—from mapping R-loop hotspots to exploiting R-loop modulation for antiviral therapy.

Keywords: chromatin; epigenetics; gene mimicry; host–virus interplay; R-loop; RNA–DNA hybrid; transposon; viral integration; virus

R-loops are three-stranded nucleic acid structures formed when a nascent RNA strand hybridizes with its template DNA, displacing the non-template DNA strand (Fig. 1). Although initially considered aberrant

transcriptional byproducts, it is now evident that R-loops have diverse physiological and pathological functions [1–3]. These structures regulate gene expression, coordinate co-transcriptional RNA processing,

Abbreviations

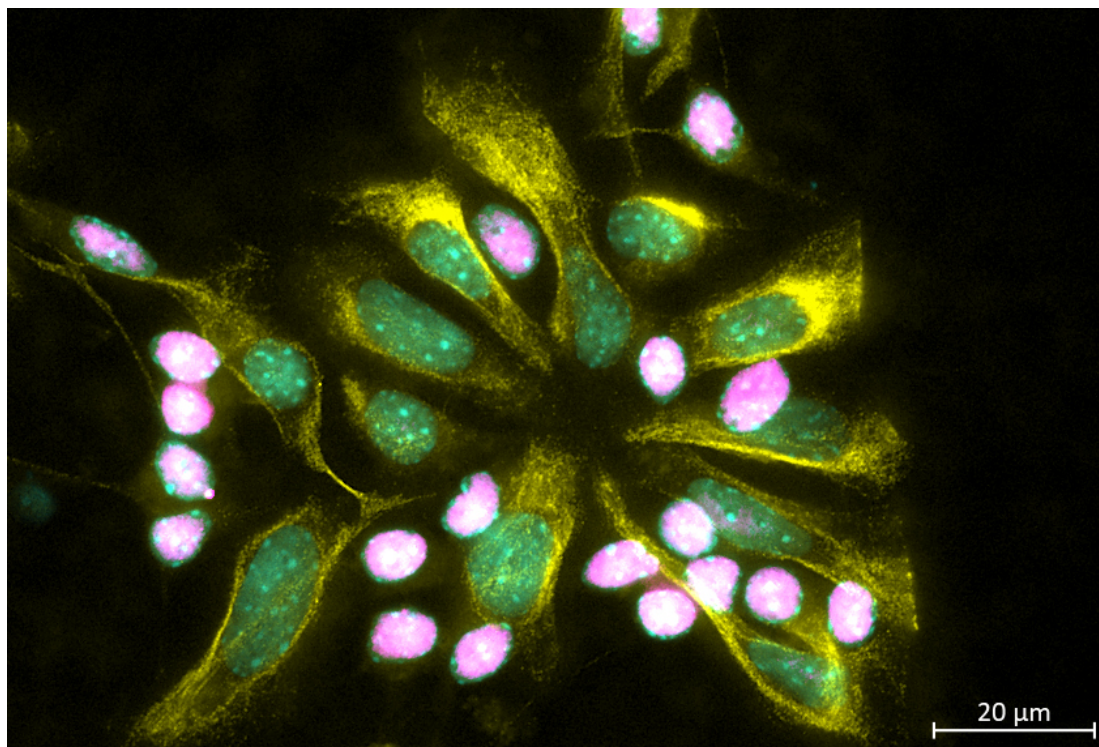
BRCA1/2, BReast CAncer gene 1/2; Cas protein, CRISPR-associated protein; cccDNA, covalently closed circular DNA; cDNA, copy DNA; CMV, cytomegalovirus; ColE1, colicin E1; CRISPR-Cas9, clustered regularly interspersed short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9; crRNA, CRISPR RNAs; DAMP, damage-associated molecular patterns; DDX, DEAD-box helicases; DNMT, DNA methyltransferase; DRIP-seq, DNA–RNA immunoprecipitation sequencing; dsDNA, double-stranded DNA; dsRNA, double-stranded RNA; EBV, Epstein–Barr virus; G/C, guanine/cytosine; HBV, Hepatitis B virus; HBx protein, HBV-encoded oncogene X protein; HCMV, human cytomegalovirus; HCV, hepatitis C virus; HDAC, histone deacetylase; HERV, human endogenous retrovirus; HERV-K, human endogenous retrovirus K; het-siRNAs, heterochromatic siRNAs; HIV, human immunodeficiency virus; HIV-1, human immunodeficiency virus-1; HPV, human papillomavirus; HSV-1, herpes simplex virus-1; HTLV-1, human T-lymphotropic virus type 1; IL-10, interleukin-10; KSHV, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; LANA, latent nuclear antigen; LEDGF/p75, lens epithelium-derived growth factor; LMP1, latent membrane protein 1; lncRNA4.9, long noncoding RNA4.9; LRA, latency-reversing agents; LTR, long terminal repeat; NSP14, non-structural protein 14; ORF57, open reading frame 57; ori, origin of replication; oriLyt, lytic origin of replication; PAMP, pathogen-associated molecular patterns; QDRIP, quantitative differential DNA–RNA immunoprecipitation; Rb/pRb, retinoblastoma protein; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase; RISC, RNA-induced silencing complex; RNAi, RNA interference; S1-DRIP, S1 nuclease DNA:RNA immunoprecipitation; siRNA, small interfering RNA; Tat, trans-activator of transcription-1; TREX, transcription-export; vIL-6, viral interleukin-6.

FEBS Letters (2025) © 2025 The Author(s). FEBS Letters published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Federation of European Biochemical Societies.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

1

Bemutatkozik az idegi őssejt



Készült: Zeiss Cell Observer Z1, alpha Plan-Apochromat 63×/1,46 Oil objektív
Immuncitokémiai festés: Kulik Laura Nikolett, Tóth Katalin Zsófia
Mikrofotó: Tárnok Krisztián (témavezető, Élettani és Neurobiológiai Tanszék, ELTE)

Az **idegi őssejtek** olyan differenciálatlan sejtek, melyek őssejt sajátosságokat mutatnak: önmegújításra képesek (azaz legalább az egyik utódsejt fejlődési képességei, sajátosságai megegyeznek az anyasejtével), másrészt náluk differenciáltabbak sejttypusok (idegsejtek, asztroglia és/vagy oligodendroglia sejtek) kialakítására is képesek. Idegi őssejtek a fejlődő központi idegrendszerben az agykamrák falát határoló területeken, illetve a felnőtt agy bizonyos részeiben (az előagy szubventrikuláris, illetve a hippokampusz szubgranuláris zónájában) találhatóak meg. Az idegi őssejt kifejezést több, egymásból átalakuló sejttypusra is használják: az idegi fejlődés kezdetén a neuroepiteliális (ős)sejtek, a fejlődő velőcsőben a radiális glia sejtek, felnőtt korban pedig az idegszöveti neurális őssejtek (neural stem cell, NSC) mind ide tartoznak. Bár az egyes altípusok markerkészletük alapján elválaszthatóak, közös jellemzőjük a nestin intermedier filamentum termelése. Jellemző tulajdonságuk a képen bemutatott sejtekgyűttesek, az ún. idegi rozetták képzése. A nyíló virág formájára emlékeztető struktúrákat az idegi őssejtek az *in vitro* 2D-s tenyésztés során alakítják ki: a rozettában a sejtek egy formálódó központi üreg körül, sugárirányban helyezkednek el. A rozetta-képződés az idegi őssejtek fejlődési képességeinek fontos, a velőcső kialakulására is emlékeztető sejtbiológiai markere.

A képen a rozettaképződés ún. interkalációs és szűkületi fázisát követő polarizációs és megnyúlási morfogenetikai állapota látható, melyet majd a lumenképződés követ. A nestint termelő, az aljzatra kitapadt egér neuroepiteliális őssejtekből (sárga szín) kialakult rozetta körül már elkötelezett, posztmitotikus idegsejtek is megfigyelhetők, amelyek NeuN (Fox-3b) immunpozitív sejtmagjuk alapján azonosíthatóak (magenta / lila szín). A sejtmagokat DAPI jelölés (türkiz) mutatja.

Beszámoló a 2025-ös isztambuli 49. FEBS Kongresszusról

Nagy-Kanta Eszter

PPKE-ITK

ELTE-TTK

e-mail: eszter.nagykanta@ttk.elte.hu

Highlights from the 49th FEBS Congress held in Istanbul, 2025

Summary

The 49th FEBS Congress was held in Istanbul in July. More than 2000 participants from 67 countries of the world had the opportunity to network, exchange ideas and experience Turkish culture and hospitality. Besides special social events, such as Bosphorus cruises and a joint program with the Istanbul Jazz festival on the relationship between music and the brain, cutting edge scientific topics were covered. Highlights included talks on antioxidants in diseases (by Barry Halliwell), epigenetic regulation via histone acetylation (by Asifa Akhtar), chromatin homeostasis (by Lóránt Székvölgyi) or AIUPred (by Zsuzsanna Dosztányi). The next FEBS Congress will take place in July 2026, in Maastricht, The Netherlands.

Minden nyáron az egyik legtöbb biokémikust megmozgató rendezvény Európában a FEBS Kongresszusa. Idén sem volt ez másképp; 2025-ben is több mint 2000 fő vett részt az európai biokémiai egyesületek közös rendezvényén. Ez alkalommal Isztambul, a Török Biokémiai Egyesület (TBS) volt a vendéglátó, és a 49. kongresszus jelmondata is a hely szelleméből inspirálódott: Kontinenseket áthidalva az élettudományok fejlődéséért. Nem csak szó szerinti, hanem szimbolikus értelemben is hidat képez ez az élénk, nyüzsgő város a nyugat és a kelet, a hagyományos és a modern, a természet és a technológia között, a szervezők ezt a kongresszust is ennek szellemében szervezték. Minden résztvevő a saját bőrén tapasztalhatta, hogy ezzel a rendezvénnyel mindenkinek szerettek volna ízelítőt adni a rendkívül gazdag török kultúrából és vendégszeretetből. A változatos szociális programok között említésre méltó a két hajóút a Boszporuszon (ezek közül az egyik a kongresszus díszvacsorájának adott otthont), a Fire of Anatolia táncprodukció a megnyitón, valamint a különleges est, amit az Isztambuli Jazz Fesztivállal közösen tartottak neurobiológusok és jazz zenészek részvételével, ahol a zene agyra gyakorolt hatását mutatták be.

További számszerűsíthető dolgokat tekintve a több mint 2000 fő résztvevő összesen 67 országot képviselt, a meghívott előadók száma több mint 84, a poszter prezentációk száma több mint 1300, a szponzor kiállítók száma pedig 25 volt. Már önmagában ennek köszönhetően rendkívül sok lehetőség nyílt ismeretségek kialakítására, kapcsolatépítésre. Ami viszont számokkal nem kifejezhető, az nem csupán a magas tudományos színvonal, hanem a közösséghez tartozás érzése és az inspiráció, ami a rendezvényen érezhető volt.

A hagyományoknak megfelelően idén is megrendezésre került a Young Scientists' Forum a kongresszus előtti néhány napban. Idén a FEBS festői környezetben, elegáns szállodában, Sapanca városában látott vendégül 100 fiatal kutatót szerte Európából. A plenáris és *soft skill* előadások mellett poszterszekció és mentorálási lehetőség is nyílt a fiatal kutatóknak.

A Junior Szekció képviselőjeként örömmel számolok be a Biokémia olvasóközönségének, hogy amellet, hogy a kongresszuson sikeresen kampányoltunk a FEBS standjánál, sok új érdeklődőnek tudtunk mesélni a tevékenységeinkről, lehetőségünk volt informálisan és formálisan is megbeszélést tartani Prof. Irene Diaz-Morenóval, a Careers of Young Scientists Committee vezetőjével és más tagjaival is. Egyeztettünk a tevékenységeinkről és a kollaborációkról, valamint a FEBS Junior Szekció és a nemzeti Junior Szekciók együttműködési lehetőségeiről.

Mindezek mellett természetesen a találkozó középpontjában a tudományos témák álltak. A plenáris előadások közül kiemelném Barry Halliwell-t, akitől az antioxidánsok területén elért eredményeit hallgathattuk meg, illetve Asifa Akhtar „Nők a tudományban” díjazott előadását, aki a Max Planck Egyesület Biológia és Orvostudományok Szekciójának első női alelnöke, és aki a hiszton acetilációval történő epigenetikai szabályozó mechanizmusokról tartott izgalmas előadást. Végül, de nem utolsó sorban kiemelném Dosztányi Zsuzsannát és Székvölgyi Lórántot, akik meghívott előadóként képviselték hazánkat. Zsuzsanna előadásában bemutatta a legújabb fejlesztéseiket, többek között az AIUPred-et, Lóránt pedig a heterokromatin homeosztázis és DNS rekombináció területén elért legújabb eredményeiről beszélt. Magyarországról mintegy harminc kutató és hallgató vett részt a kongresszuson, és a MBKE is aktívan képviseltette magát, delegált tagjai révén bizottsági üléseken is részt vállalva.

A nem tudományos, de tudományhoz kapcsolódó szekciókban is bővelkedett a rendezvény. Edukáció témában Robert Harris (aki LinkedIn-en mindenki figyelmébe ajánlja a #MADBob hashtag-et) tartott hatásos előadást részben arról, hogy muszáj a mesterséges intelligenciát beépítenünk az oktatásba, részben pedig arról, hogy a PhD képzéseket muszáj fejleszteni, hogy jobban megfeleljenek a változó szokásoknak és lehetőségeknek. Rendhagyó formátumú, kislétszámú esemény volt a FEBS Nők a Tudományban Ebéd, ahol a résztvevőknek lehetősége nyílt közvetlen, kötetlen formában beszélgetni a nőket a tudomány világában érintő kihívásokról. A FEBS & ORPHEUS szekcióban a legfrissebb oktatási szttenderdekről és alternatív publikálási modellekről hallhattunk, amelyek megoldást nyújthatnak a sokat emlegetett publikálási válságra.

Zárszóként a szokásos módon búcsúztak a szervezők, én is ezzel zárom soraimat: jövő júliusban találkozunk a következő kongresszuson, ezúttal Hollandiában, Maastricht-ban.

A kongresszus hivatalos fényképei itt megtekinthetők:

<https://2025.febscongress.org/photo-galleries>

Nemzetközi konferencia Szegeden a legmagyarabb fehérjéről

<https://aaif2025-szeged.hu>

Vilmos Péter

HUN-REN SZBK, Genetikai Intézet
e-mail: vilmos.peter@brc.hu

International Conference in Szeged on the "most Hungarian" protein

Summary

This article provides a report on the international conference dedicated to the manifold functions of the actin protein, held in Szeged from May 21 to 24. The event, entitled "Actin Assembly for Intracellular Function (AAIF2025)" brought together leading scientists to discuss recent advances in actin research, a protein closely associated with Hungarian scientific heritage and Nobel laureate Albert Szent-Györgyi. The conference featured keynote presentations, including a plenary lecture by Prof. Stefan Raunser on actin filament structure and dynamics, as well as contributions from distinguished international researchers such as Stephan Grill, Melina Schuh, and Katalin Karikó. The topics discussed ranged from the biochemistry and biophysics of actin, through the structure of the muscle sarcomere, mechanotransduction, intracellular transport, and actin-related human diseases, to evolutionary aspects. The meeting fostered a collaborative and convivial atmosphere through scientific sessions, poster presentations, and social activities, emphasizing the importance of continued international and domestic engagement in actin research. The conference highlighted the need for regular meetings in Hungary to further advance this vital field and promote scientific exchange.

Konferenciabeszámólót írni hálátlan feladat, mert az átélt élményt teljesen továbbadni nyilván lehetetlen, de még érzékelteni is nagyon nehéz. Ezúttal mégis meg kell próbálnom, mivel egy igazán különleges eseményről van szó, a szóban forgó rendezvény megérdemli, hogy a híre nagyobb nyilvánosságot kapjon. A konferencia az „Actin Assembly for Intracellular Functions 2025” nevet viselte, témája az aktin fehérje, helyszíne az aktin felfedezésének helye, Szeged volt, megvalósulását pedig az NKFIH Mecenatúra támogatása tette lehetővé.

Az aktin fehérjét biztosan nem kell az olvasónak bemutatni, hiszen az egyik legismertebb, ráadásul legmagyarabb fehérjéről van szó, nem sokon múlt, hogy annak idején Szent-Györgyi Albert még egy Nobel-díjat kapjon a felfedezéséért. És bár azóta több mint 80 év eltelt, rendkívüli sokoldalúsága miatt működése mégis számos meglepetést és nyitott kérdést tartogat még mindig, ezért nem meglepő módon világszerte ma is viszonylag intenzíven kutatott. Azt azonban valószínűleg csak a területen dolgozók tudják, hogy aktinnal kapcsolatos, nagyobb méretű nemzetközi konferencia meglepő módon ritkán kerül megrendezésre, az utolsó ilyen 2016-ban, az EMBL Heidelbergben volt. A szegedi rendezvény megszervezését részben éppen ez motiválta, illetve az, hogy az aktinnal kapcsolatos kutatások az elmúlt egy-két évtizedben egészen új irányokat is kijelöltek. A május 21-24. között megrendezett találkozó igyekezett mindezeket az új kutatási területeket átfogóan bemutatni, a legjelentősebb, legújabb felfedezéseket ismertetni, és a terület legjobbjait Szegedre csábítani.

A konferenciát Dux László professzor nyitotta meg, aki 1993-tól 2019-ig a szegedi egyetemen

az aktint felfedező Szent-Györgyi Albert laboratórium örököseként működő Biokémiai Intézet vezetője volt.

Az első, plenáris előadást ezután Stefan Raunser szerkezetbiológus, a dortmundi Max Planck Intézet igazgatója tartotta. Egy órás előadásában bemutatta az F-aktinban zajló ATP hidrolízis, valamint a forminok és a kofilin által végzett aktin polimerizáció és depolimerizáció mechanizmusainak atomi szintű részleteit, továbbá aktinkötő fehérjék, így a tropomiozin, a miozin és a nebulin pontos elhelyezkedését és molekuláris kapcsolatait a szívizom szarkomerek szerkezetében. A három nap során huszonhat meghívott előadó, köztük a szakma legnagyobb nevei, például Stephan Grill és Melina Schuh Max Planck intézeti igazgatók, Jan Löwe, az MRC-LMB igazgatója, Delphine Muriaux, a CNRS kutatási igazgatója, továbbá például Laurent Blanchoin, Margot Quinlan, Pekka Lappalainen, David Drubin 30-30 perces előadása, és tizenkét fiatal kutató 10-10 perces villámelőadása hangzott el, valamint három szekcióban 45 poszter került bemutatásra. A második nap délutánját még Karikó Katalin is megtisztelte a jelenlétével, aki egy magával ragadó, rendkívül lelkesítő előadást tartott a közel 100 résztvevőnek.



A három nap során, a hét tudományos szekcióban az aktinnal kapcsolatos minden mai kutatási irány képviselve volt. Így az aktin fehérje biokémiája, biofizikája, az izom szarkomer szerkezete és működésének máig nyitott kérdései, az aktin fázisszeparálást indukáló képessége, a mechanotranszdukcióban, a sejten belüli szállítófolyamatokban és a sejtmagban játszott szerepe, az aktinnal kapcsolatos humán betegségek, és az aktin evolúciója is terítékre került. A résztvevők túlnyomó többségében külföldiek voltak, hazánkat két szegedi, két pécsi és egy budapesti laboratórium képviselte, ezekből Bugyi Beáta (PTE), Mihály József (HUN-REN SZBK), Kellermayer Miklós (SOTE) és Vilmos Péter (HUN-REN SZBK) tartottak előadást. A közösségi programok (halászcserda néptáncbemutatóval, gálavacsora egy tiszai úszóházban, szegedi

borfesztivál), a konferencia viszonylag kis mérete és a meghívott előadók által biztosított magas szakmai színvonal együtt olyan oldott, baráti légkört teremtettek, ami valóban felejthetetlen szakmai és közösségi élményt adott (<https://aaif2025-szeged.hu/gallery/>). Erre ékes bizonyíték, hogy az esemény után kivétel nélkül minden meghívott előadótól hálálkodó levelet kapott e sorok írója. Mindezekén túl, úgy gondolom, hogy a jövőben érdemes lenne erre a tudományterületre itthon is nagyobb figyelmet fordítani és például Angliához, Németországhoz és Franciaországhoz hasonlóan az aktívan foglalkozó hazai műhelyek évenkénti találkozóját megrendezni. De ez a nemzetközi konferencia is ismétlésért kiált!



Kreatív Biokémia

Beharangozó

ÚJ ROVAT INDUL A BIOKÉMÁBAN:

„Kreatív Biokémia”

címmel

A Biokémia folyóirat szerkesztősége örömmel fogadja közlésre az olvasók által készített, a kutatás és a felsőoktatás világával kapcsolatos karikatúrákat, rajzokat, grafikákat, nem sértő mémeket illetve az olvasóink által készített tudományos ihletettséggű művészeti alkotásokat, fényképeket.

Figyelem: KREATÍV ELMÉK ELŐNYBEN!

Aki szeretné ilyen jellegű anyaggal gazdagítani a folyóirat megjelenését, küldje el kép formátumban a rovatvezetőnek, Virág Lászlónak e-mailben:

lvirag@med.unideb.hu

**International Congress of the NDP Kinase/Nm23/Awd Family
(NDPK2025)**

WELCOME

to the 4th international NME conference

<https://www.remedicon.hu/345/international-congress-of-the-ndp-kinase-nm23-awd-family-ndpk2025->
Budapest
9-11 October, 2025

Dear Colleagues and Friends,

Welcome to the **14th international NME conference**, to be held on **9-11th October 2025** at the Hotel Novotel Budapest Danube, **Budapest, Hungary**.

The NME (Nm23/NDPK) family represents highly conserved multifunctional proteins. NME family members that display nucleoside diphosphate kinase (NDPK) activity, contribute to cellular homeostasis by maintaining the cellular NTP pool. The first member, Nm23-H1 or now called NME1 was identified some decades ago as the first metastasis suppressor. NME proteins also have several additional biochemical activities, and they are involved in different cellular functions, for example bioenergetics, cytoskeleton and membrane dynamics, cell signaling, DNA repair. NME proteins are linked to major human diseases, especially cancer and cardiovascular diseases.

Our intention is to gather all the scientists interested in subjects related to the NME family to discuss the main breakthroughs in the field.

Welcome to our city!

Local Organising Committee:

Krisztina Takács-Vellai,

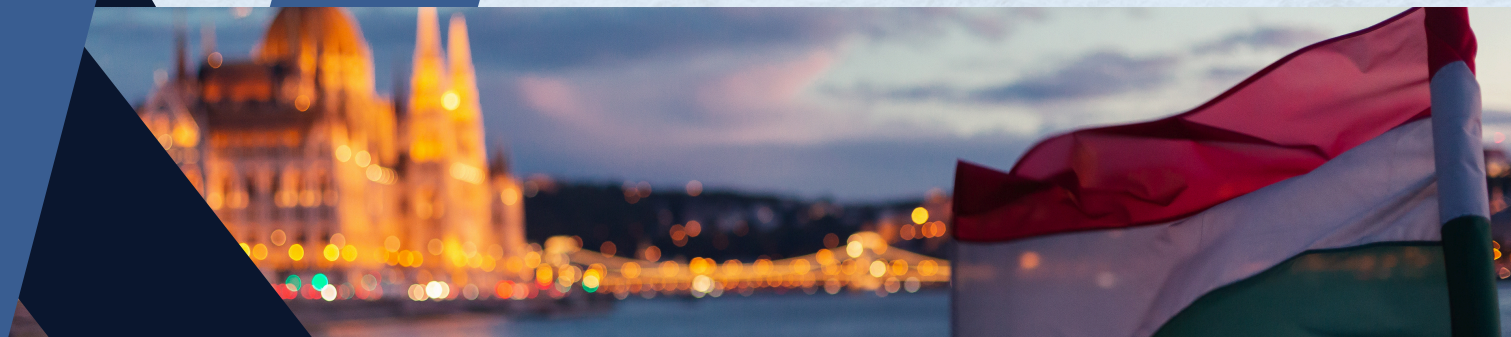
Eötvös Lóránd University, Faculty of Science, Institute of Biology, Budapest

Anna Sebestyén,

Semmelweis University, Department of Pathology and Experimental Cancer Research, Budapest



HUNGARIAN NATIONAL CHAPTER



2025. október 9.



09:00-16:00



MTA Székház,
Felolvasóterem

A kutatásértékelés új irányai **A KUTATÓK SZOLGÁLATÁBAN**



FIATAL KUTATÓK
AKADÉMIAJA



Magyar Rectori Konferencia



A CoARA Magyar Munkacsoport szervezésében 2025. október 9-én egész napos szakmai fórumot rendezünk a kutatásértékelés megújításáról. A rendezvény minden hazai kutatónak, kutatót végző szervezetnek hasznos lehet, továbbá a szervezők szívesen látják a tudományfinanszírozók képviselőit és a hazai döntéshozókat is.

A rendezvény célja, hogy hazai és nemzetközi példákon keresztül bemutassa a kutatásértékelés reformjának lehetőségeit, valamint párbeszédet indítson kutatók, intézményvezetők és finanszírozók között. Az előadók között a CoARA kezdeményezés hazai és nemzetközi képviselőit köszönhetjük majd.

Regisztráció

<https://openscience.hu/esemeny/>

coara-national-chapter-szakmai-forum-a-kutatasertekeles-uj-iranyai-a-kutatok-szolgalataban/



19th Central and Eastern European Proteomic Conference

2025. október 14-17, Budapest

HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont

Meghívott előadók:

Isabelle Fournier (FR)

Connie Jimenez (NL)

György Markó-Varga (SE)

Christoph Messner (CH)

Péter Nagy (HU)

Stephen R. Pennington (IE)

Laszlo Prokai (US)

Roman Zubarev (SE)

Piotr Widłak (PL)

Kutatóknak a részvétel ingyenes, de regisztrációhoz kötött!

Regisztráció határideje: 2025. június 1

<http://proteomics.ttk.hu/19ceepc>



MEGHÍVÓ

a Magyar Immunológiai Társaság 54. Vándorgyűlésére! Kecskemét 2025. október 15–17.

Kedves Immunológus Kutató-, Oktató- és Gyógyító Közösség!
Kedves Barátaink, Érdeklődők!

Tisztelettel meghívjuk Önt és munkatársait a **Magyar Immunológiai Társaság 54. Vándorgyűlésére**, melyre **2025. október 15–17.** között kerül sor Kecskeméten.

A Vándorgyűlés a magyar immunológia legfontosabb fóruma, amely évről évre aktuális témák köré szerveződik, és amelyen a terület kiemelkedő szakértői naprakész tudományos ismereteket közvetítenek. A rendezvény kiváló lehetőséget kínál arra is, hogy átfogó képet kapjunk a hazai kutatóműhelyek tevékenységéről, friss eredményeiről, sikereiről és a szakmai trendekről előadások és poszterbemutatók formájában.

A fentiek mellett a Vándorgyűlés lehetőséget teremt személyes találkozásokra, szakmai kapcsolatok építésére és megerősítésére, valamint párbeszédre a konferenciát támogató cégek képviselőivel. Különösen fontosnak tartjuk és megőrzendő értéknek tekintjük a MIT Vándorgyűlések hagyományosan támogató légkörét és a konferencia jó hangulatát.

A 2025. évi Vándorgyűlés kiemelt témái között szerepel a mikrobiom és az immunrendszer kapcsolata, valamint a neuroimmunológia.

Idén tisztelettel emlékezünk Prof. Dr. Gergely Jánosra, a magyar immunológia legnagyobb alakjára, aki ebben az évben ünnepelné 100. születésnapját.

A rendezvényen megemlékezünk a közelmúltban elhunyt Prof. Szekeres-Barthó Júliáról.

Szeretettel várjuk Önt és munkatársait a Magyar Immunológiai Társaság 54. Vándorgyűlésére!

Buzás Edit, elnök - Gácsér Attila, főtítkár

További részletes információk, absztraktbejelentés és online regisztráció:
<https://www.remedicon.hu/352/magyar-immunologiai-tarsasag-54-vandorgyulese>



Sejt-, Össejt- és Fejlődésbiológiai Konferencia

2025. október 17. Debrecen, Élettudományi Központ

Meghívó

25. Sejt-, Össejt- és Fejlődésbiológiai Konferencia

Kedves Kollégák!

Sok szeretettel meghívjuk Önöket a **25. Sejt-, Össejt- és Fejlődésbiológiai Konferenciára**, amelyet **2025. október 17-én rendezünk a Debreceni Egyetemen**. Ez a rendezvény nem csupán egy magyar nyelvű tudományos fórum, hanem a sejtbiológia tágabb témakörében dolgozó magyar kutatók éves találkozója, ahol új gondolatok és munkacsoportokat átfelölő projektek születhetnek.

A konferenciasorozat gyökerei egészen az 1990-es évek elejére nyúlnak vissza, amikor még Sejt- és Fejlődésbiológia Napok néven indult útjára. A jelenlegi konferenciasorozat 2017-ben friss lendülettel és új számozással, Sejt-, Fejlődés- és Össejtbiológia Konferenciaként, Debrecenből indult útjára, amely ebben az évben ismét Debrecenben kerül megrendezésre.

Miért érdemes részt venni a konferencián?

A rendezvény hagyományos tartalmi célkitűzései között szerepel a sejt-, össejt- és fejlődésbiológia aktuális hazai helyzetének bemutatása, új együttműködések elősegítése, valamint bemutatkozási lehetőség biztosítása a fiatal kutatók számára. A legújabb kísérletes eredmények közösségi szintű megvitatása hozzájárul ahhoz, hogy a hazai kutatócsoportok egymást erősítve valósítsanak meg kiemelkedő eredményeket.

A kongresszus szervezői, valamint a Magyar Genetikus Egyesület, Sejt- és Fejlődésbiológiai Szakosztálya bíznak benne, hogy személyes jelenlétükkel is erősítik a hazai szakmai közösség összetartását.

A konferenciával kapcsolatos friss információk jelenleg a következő LinkedIn-eseményoldalon érhetők el:

<https://www.linkedin.com/events/vii-sejt-fejl-d-s-s-sejtbiol-g733599833201172483/comments/>

A regisztrációval és egyéb gyakorlati teendőkkal kapcsolatos információk folyamatosan frissülnek a kialakítás alatt lévő hivatalos konferencia weboldalon.

Szeretettel várjuk Önöket Debrecenben 2025. október 17-én!

A Szervezőbizottság nevében:

Dr. Matta Csaba
a Szervezőbizottság elnöke



SZTE SZEGEDI
TUDOMÁNYEGYETEM

“A JÖVŐ TANKÖNYVÉT ÍRJUK...”

KRIO-ELEKTRONMIKROSKÓPIAI FEJLESZTÉS
A SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEMEN
SZAKMAI WORKSHOP

SAVE THE DATE

2025. OKTÓBER 14-15.

SZEGED



INVITATION

to the 6th Danube Conference on Epigenetics, 19–22 October 2026 Budapest, Hungary.

We are pleased to announce the **FEBS Advanced Lecture Course: 6th Danube Conference on Epigenetics**, taking place from 19–22 October 2026 in Budapest, Hungary.

Building on the success of its five highly acclaimed predecessors, this four-day event continues the tradition of the Danube Epigenetics Conference series, which has grown into a recognised international brand in the field of chromatin and epigenetics research. With the support of **HUN-REN TTK, Diamond Congress**, and the **Hungarian Biochemical Society**, this event combines scientific excellence with a strong commitment to training the next generation of epigenetics researchers.

The 2026 event will explore key themes in modern epigenetics, including:

- Epigenetic memory and chromatin dynamics
- Noncoding RNAs, 3D genome architecture, and gene regulation
- Germline reprogramming and developmental epigenetics
- AI-powered multiomics and single-cell technologies
- To foster cross-disciplinary exchange, the course will also include:
- A dedicated AI & Data Analysis Workshop (Day 1)
- Two poster sessions with integrated flash talks
- Roundtable discussions, social events, and dedicated networking time with speakers

The scientific program features a remarkable, gender-balanced lineup of internationally renowned researchers:

Geneviève Almouzni (Institute Curie, Paris) – Histone variants and cell fate
 Brad Cairns (HHMI, Utah) – Epigenetic memory in development
 Petra Hajkova (Imperial College London) – Germline epigenetics
 Bas van Steensel (NKI, Amsterdam) – Genome architecture and regulation
 Magdalena Zernicka-Goetz (Cambridge) – Stem cell embryo models
 Piero Carninci (Human Technopole) – Noncoding RNAs in gene regulation
 Andrew Pospisilik (Van Andel Institute) – Epigenetic robustness and disease
 Wolf Reik (ALTOS Labs) – Single-cell multiomics in development and ageing
 And many more...

Venue: HUN-REN Research Centre for Natural Sciences, Budapest

Target audience: PhD students, postdocs, early-stage investigators

<https://network.febs.org/posts/febs-advanced-lecture-course-6th-danube-conference-on-epigenetics>

We are looking forward to meeting you in Budapest!

Ferenc Müller & Lóránt Székvölgyi
(main organizers)

WELCOME TO ARBIOCOM

Biosignaling and Communication



MEGHÍVÓ

Association for **Research on Biosignaling and Communication**
(ARBIOCOM) konferenciára

<https://arbiocom.wordpress.com>

Nizza, Franciaország
2025. december 13–17

Kedves Kollégák, MBKE tagok!

Szeretettel meghívjuk Önt az ARBIOCOM konferenciára és a Nemzetközi CCN Society (ICCNS) fennállásának 25. évfordulója, illetve az ARBIOCOM Society 5. évfordulója alkalmából rendezett közös találkozóra, amely 2025. december 13–17. között kerül megrendezésre Nizzában, Franciaországban.

Az ARBIOCOM fő célja, hogy **összefogja azokat a tudományos társaságokat**, amelyek érdeklődnek a sejtszintű jelátvitel, a sejtek közötti kommunikáció, a mikrokörnyezethez való kapcsolódás és a távoli biológiai szignálok (például keringő faktorok, hormonok, extracelluláris vezikulumok) iránt. További célja, hogy választ találjon arra, miért különböző a sejtek és szervek közötti kommunikáció bakteriális és vírusos fertőzések esetén. **Az ARBIOCOM egyik alapító tudományos társasága a Magyar Biokémiai Egyesület (MBKE).**

Az ARBIOCOM lehetőséget teremt arra, hogy az érintett partnerek közösen, az egyes társaságok saját arculatának megőrzése mellett, új átfogó kutatási irányokat alakítsanak ki, barátságos, támogató szakmai környezetben.

Érdemes kihasználni a szeptember 20-ig elérhető kedvezményes előregisztrációs lehetőséget a közös találkozóra, amely kivételes csomagot kínál szállással, étkezéssel és társasági programokkal, rendkívül előnyös áron. A csomag díjai 891 € és 1918 € között mozognak a szobakategóriától, illetve a visszatéríthető vagy nem visszatéríthető opciótól függően.

A regisztráció határideje: 2025. szeptember 20.

Az absztraktok beküldésének határideje: 2025. szeptember 30.

További információk a regisztrációs felületen találhatók:

<https://arbiocom.wordpress.com/arbiocom-registration/>

A Fórum rovat felhívása

Gallyas Ferenc
rovatvezető

A BIOKÉMIA folyóirat Fórum rovata közérdekű bejelentéseket, kutatói véleményeket, esetleges tudományos diskussziókat ad közre. Bízgatjuk ezért az MBKE tagokat és a BIOKÉMIA olvasóit, hogy éljenek a Fórum rovat lehetőségeivel! **Az írás bármilyen, a tudományos közéletet érintő vagy foglalkoztató témát érinthet, különösebb megkötések nélkül.**

Szerkesztőségünk bátorít mindenkit, hogy véleményét, vagy témafelvető gondolatát küldje el Gallyas Ferenc rovatvezetőnek a ferenc.gallyas@aok.pte.hu e-mail címre.

Tudományos cikkek
Áttekintő összefoglalók
PhD disszertációk bemutatása
Kitüntetések, elismerések
Munkacsoportok bemutatása
Konferencia felhívások és beszámolók
FEBS hírek
Aktualitások

**Szerkesztőségünk folyamatosan várja
az ÚJ HÍREKET a BIOKÉMIA VILÁGÁBÓL!**



Elérhetőségünk:
biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu