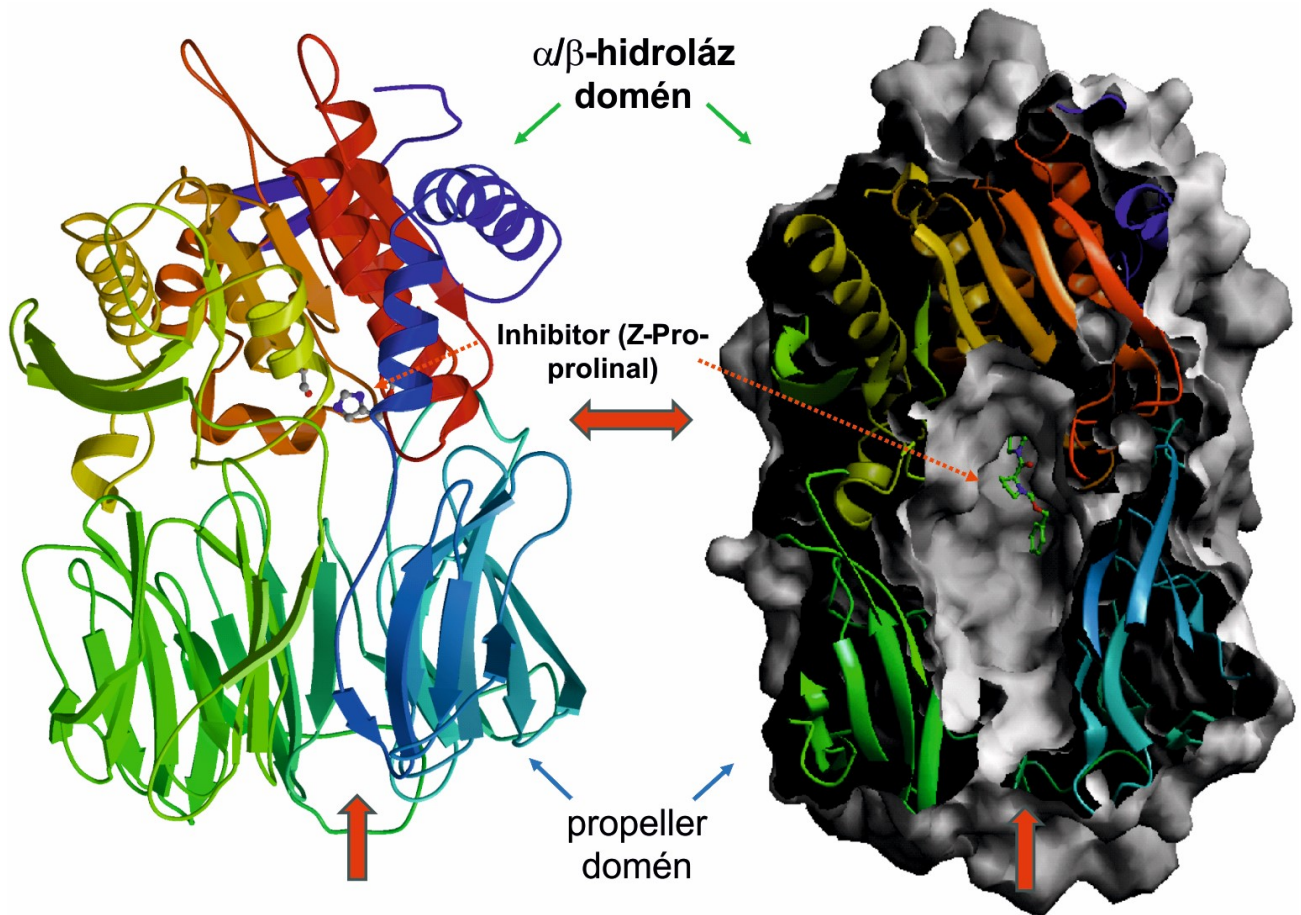


# BIOKÉMIA

2024. DECEMBER

XLVIII. ÉVFOLYAM 4. SZÁM

A MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET INTERNETES FOLYÓIRATA



# BIOKÉMIA

a Magyar Biokémiai Egyesület  
internetes folyóirata

XLVIII. évfolyam 4. szám  
2024. december

## Szerkesztőbizottság:

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

## Főszerkesztő:

Alexa Anita (alex.aanita@ttk.hu)

## 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 (Aikre büszkék vagyunk)

## 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/SZ/397/1977  
HU ISSN 2060 8152 (Online)  
HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

## Bemutatók:

A BIOKÉMIA 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 (elsőbbiséget élveznek a FEBS és a MBKE által szervezett események), konferencia beszámolók, hazai díjak és elismerések nyertesének 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.

## Címlapkép:

Szeltner Zoltán: A Prolil Oligopeptidáz szerkezeti szalagdiagramja és molekuláris felszínének metszete

## Tartalomjegyzék

### Szerkesztői rovat

3 Főszerkesztői levél

### Aikre büszkék vagyunk

4 Kitüntetések, díjak

5 Szabó Áron Bio-Science díjas írása: A gliák vezikuláris lebontó útvonalainak hozzájárulása az idegrendszer homeosztázisához

19 Hegedűs Tamás: Attörés a 3D-bioinformatikában: magyar kutatások a Kémiai Nobel-díj tükrében

### Hazai tudományos műhelyek

28 Tantos Ágnes: Hiszton metiltransferázoktól a szabályozó RNS hálózatokig: a „Nem-kódoló Genom Kutatócsoport” bemutatása

### PhD disszertációk bemutatása

35 Fekete Ferenc: A gyógyszer-metabolizmust befolyásoló tényezők és a személyre szabott gyógyszeres terápia lehetőségei

43 Vajda Flóra: Mezenchimális őssejtek és tumorsejtvonalak kemoterápiás gyógyszerérzékenységének összehasonlítása 2D és 3D sejtkulturákon

### FEBS hírek

50 Virág László: FEBS pályázati lehetőségek

### Konferencia beszámoló

55 Székvolgyi Lóránt: FEBS Advanced Lectures Course 5th Danube Conference on Epigenetics

58 Marton Annamária és Bajusz Csaba: Beszámoló a szegedi mRNS konferenciáról

61 Kerepesi Csaba: Beszámoló a Magyar Bioinformatikai Társaság „Bioinformatika 2024” tudományos konferenciájáról

### MBKE Junior Section

65 Deák Péter és László Loretta: MBKE Junior szekció 2024-es tavaszi féléves tevékenysége

68 Deák Péter és Nagy-Kanta Eszter: FEBS3+ Meeting élmény-beszámoló

### Nekrológ

71 Elhunyt Polgár László, Széchenyi-díjas biokémikus

### Felhívások

76 Új rovat indul „Kreatív Biokémia” címmel

77 Molekuláris Élettani Konferencia 2025

78 54. Membrán-Transzport Konferencia

79 Áttekintő közlemények a MBKE tagjainak tollából

80 PhD disszertációk bemutatása

81 Fórum rovat

82 Sajtóközlemény - projekt zárásról

84 Alapítvány a tudományos Szemészetért

## Tisztelt Olvasóink! Kedves Kollégák!



Eseményekben és konferenciákban gazdag őszt zártunk, amit szeretnénk kedves olvasóinkkal is megosztani.

Szabó Áron, fiatal Bio-Science díjas kutató írását olvashatják az „Akikre büszkék vagyunk” rovatban arról, hogyan járulnak hozzá a gliasejtek vezikuláris lebontó folyamataikon keresztül az idegrendszer működésének a fenntartásához.

Az idei kémiai Nobel-díj jegyében Hegedűs Tamás összefoglalja, hogyan fejlődött a fehérjék térszerkezetének bioinformatikai kutatása, és egyben áttekintést ad a hazai 3D-Bioinformatikai műhelyekről.

Tantos Ágnes bemutatja kutatócsoportját, a „Nem-kódoló Genom” kutatócsoportot.

Két fiatal és tehetséges kutató röviden ismerteti PhD-munkáját. Fekete Ferenc a gyógyszer-metabolizmust befolyásoló tényezőkről, míg Vajda Flóra tumor-sejtvonalak gyógyszer-érzékenységének vizsgálatát mutatja be 2D és 3D ko-kultúrákban.

Szívből ajánljuk Olvasóinknak Virág László összefoglalóját a FEBS aktuális pályázati lehetőségekről.

Sok konferencia volt az őszt folyamán, ezekről is láthatunk beszámolókat. Székvölgyi Lóránt ismerteti az 5. Epigenetika konferencia eseményeit és élményeit. Marton Annamária és Bajusz Csaba beszámol a szegedi mRNS konferenciáról, ahol a Nobel-díjas Karikó Katalinnal és Drew Weissmannal lehetett eszmét cserélni. Kerepesi Csaba pedig a Magyar Bioinformatikai Társaság éves konferenciájába enged betekinteni.

Most is nagyon aktívak voltak a fiatal biokémikusaink. Deák Péter és László Loretta összegzi a MBKE Junior szekciójának a tavaszi féléves tevékenységét, illetve Deák Péter és Nagy-Kanta Eszter írását olvashatjuk a FEBS3+ Meeting-ről.

Búcsúzunk Polgár László Széchényi-díjas biokémikustól. Szeltner Zoltán tanítvány és Závodszy Péter barát írását olvashatjuk.

Bízatom Önöket, hogy bátran küldjenek tudományos cikkeket, áttekintő írásokat, PhD-összefoglalókat, műhelybemutatókat, konferencia felhívások illetve véleményeket a biokémiával és határterületeivel kapcsolatban. **Sőt, új rovat megjelenését is beharangozzuk!** Virág László vezetésével új rovatot indítunk „Kreatív Biokémia” címmel. Ide várjuk a kutatás és a felsőoktatás világával kapcsolatos művészi alkotásokat, fejtörőket, karikatúrákat és grafikákat. Szívesen közzé tesszük azokat a műveket, ami kapcsolatos a tudománnyal, és egy kicsit szebbé teszi a napunkat.

A mostani számhoz pedig szerkesztő társaimmal együtt jó olvasást kívánunk!

Alexa Anita  
főszerkesztő

**Szeretetteljes karácsonyi ünnepeket  
és sikeres, boldog új évet kívánunk!**



## Az MBKE tagjainak elismerései 2024. szeptember 1. és 2024. december 1. között

**Keserű György Miklósnak**, az MTA doktorának, a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont Gyógyszerkémiai Kutatócsoport vezetőjének a Magyarországi Gyógyszergyártók Országos Szövetségének (MAGYOSZ) közgyűlése a magyar gyógyszeripar érdekében végzett sok évtizedes eredményes és áldozatkész tevékenységéért Dr. Orbán István Emlékérmét adományozott.

Idén ismét átadták a kiemelkedő női kutatóknak létrehozott elismerést, a L'Oréal – UNESCO A Nőkért és a Tudományért díját. A három díjazott kutató között van **Turiák Lilla**, a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont tudományos főmunkatársa, a Lendület Glikán Biomarker kutatócsoport vezetője is.



*L'Oréal – UNESCO A Nőkért és a Tudományért díj átadása (Forrás: L'Oréal)*

**Gratulálunk a kitüntetetteknek!**



# A gliák vezikuláris lebontó útvonalainak hozzájárulása az idegrendszer homeosztázisához

Vincze Virág, Bíró Judit és Szabó Áron

HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet  
Lizoszómális Degradáció Kutatócsoport  
e-mail: [szabo.aron@brc.hu](mailto:szabo.aron@brc.hu)

## Contribution of glial vesicular degradation pathways to nervous system homeostasis<sup>1</sup>

### Összefoglaló

Agyunk állandó változásban van, nemcsak kognitív, hanem fizikai értelemben is, fontos alkotóelemei folyamatosan épülnek és bomlanak le. Kóros körülmények között ez az egyensúly hosszabb-rövidebb időre felborulhat, akár agysérülés, neurodegeneratív betegség, akár stroke vagy fertőzés esetén. A gliasejtek egyik szerepe az agy tisztán tartása normális és patológiás körülmények között egyaránt. Mind az, hogy a gliák hogyan ismerik fel a lebontandó anyagokat vagy sejteket, mind az, hogy ezek hogyan bomlanak le intracellulárisan, finoman szabályozott és patogénikus elváltozások tárgya lehet. Így a gliák nagyban meghatározzák az idegrendszer homeosztázisát, és ezen belül a vezikuláris lebontó folyamatok különös jelentőséggel bírnak. Ezeknek a végpontja a lizoszóma, a sejt egyik emésztőközpontja. Cikkünkben szeretnénk áttekinteni a lizoszómába vezető főbb lebontó utakat gliákban és ezek szerepét az idegrendszer működésének fenntartásában.

**Kulcsszavak:** endocitózis, fagocitózis, autofágia, glia sejt, neuronális károsodások

### Summary

Our brains are in a constant state of flux, not only cognitively but also physically, with major components constantly being constructed and broken down. Under abnormal circumstances, this balance can be disturbed for longer or shorter periods, such as in case of brain injury, neurodegenerative disease, stroke or infection. One of the roles of glial cells is to keep the brain clean in both normal and pathological conditions. How glia recognise substances or cells to be degraded, and how they are degraded intracellularly are finely regulated processes and subject to pathogenic disruption. Thus, glia play a major part in maintaining the homeostasis of the nervous system, and vesicular degradation pathways are of particular importance. The end point of these events is the lysosome, a digestive centre of the cell. In this article, we review the main degradative pathways leading to the lysosome in glial cells and their role in maintaining the function of the nervous system.

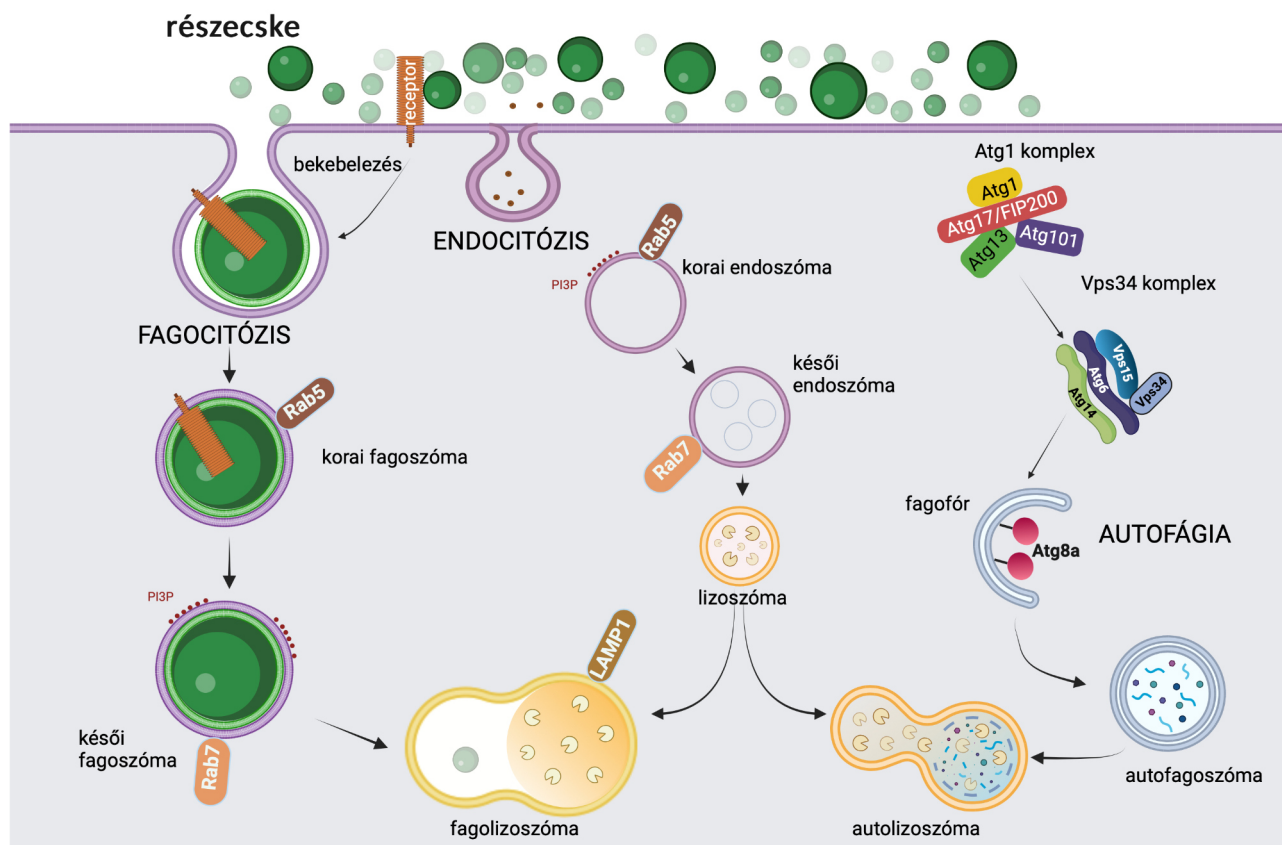
**Keywords:** endocytosis, phagocytosis, autophagy, glia, neural injury

### Az endocitózis mechanizmusa

Az endocitózis a sejtek bekebelezési képessége, melynek során a sejtmembrán betűródik, majd lefűződik, így egy membránnal határolt vezikula, az endoszóma jön létre (1. ábra). Extracelluláris folyadék, nagyméretű molekulák, sejttermelékek vagy akár egész sejtek felvételére is képesek bizonyos sejtek az endocitózis által. A bekebelezés speciális formája az ún. pinocitózis, amikor a sejt folyadékot vesz fel a környezetéből. Kórokozók is gyakran kihasználják az endocitikus útvonalakat, hogy elősegítsék internalizációjukat a sejtekbe. A folyamatot gyakran megelőzi valamilyen ligand kötődése egy felismerő molekulához, ezt hívjuk receptorok közvetítette endocitózisnak. Ez a mechanizmus aztán számtalan sejtben belüli jelátviteli útvonalat indíthat be. A legtöbbet tanulmányozott folyamat a klatrin-mediált endocitózis, de számos klatrin-független endocitikus útvonalat is leírtak[1].

<sup>1</sup> Szabó Áron a 2024. évi Bio-Science publikációs pályázat nyertese, lásd *Biokémia* XLVIII. évfolyam 3. szám, 2024. szeptember, 53. oldal. A cikk [35] [ide kattintva](#) letölthető.

Az endocitózis különböző útvonalakon keresztül megy végbe különböző sejtörnyezetekben. De még ugyanazon szubsztrát internalizációja is végbemehet különböző folyamatok által. A Tau fehérje felvétele például - amely Alzheimer-kórban hiperfoszforilálódik és felhalmozódik - történhet klattrin-mediálta endocitózissal vagy folyadék fázisú makropinocitózissal is [2]. Az endocitózis kulcsfontosságú szerepet játszik a tápanyagok felvételében, a sejtörnyelék eltávolításában, a jelátvitel szabályozásában és a sejtmembrán-összetétel homeosztázisának fenntartásában. Nem csoda tehát, hogy számos humán betegség esetén előfordulnak endocitikus rendellenességek[3].



**1. ábra. Vezikuláris lebontó útvonalak.** Az endocitózis és ennek egyik változata, a nagyobb részecskéket bekebelező fagocitózis a külső tértől internalizál anyagot. Ezzel szemben az autofágia a citoplazma egy részét vagy kijelölt citoplazmatikus fehérjéket küldi lebontásra. Ezeknek a folyamatoknak a végpontja a lizoszóma, ahol savas hidrolázok hasítják elemeire a makromolekulákat. Az endocitózis és a fagocitózis szabályozása nagyon hasonló, a Rab5 és Rab7 kis GTPázok jelölik ki a korai, illetve késői vezikulaformákat. Az ábra a biorender.com segítségével készült.

### A fagocitózis működése

A fagocitózis viszonylag nagy részecskék (> 0,5  $\mu\text{m}$ ) sejt általi bekebelezése vakuólumokba [4], egyben az endocitózis egyik formája. Ezt a felvételt a részecske bizonyos felszíni molekulái és a fagocita felszínén lévő receptorok, lektinek vagy más fehérjék kölcsönhatása váltja ki (1. ábra). Ezek a receptorok a részecskéket közvetlenül felismerhetik, de sok esetben a felismerést opsoninok, például ellenanyagok közvetítik, amelyek bevonják a részecskéket, és amelyeket maguk is felismernek a specifikus receptorok. A bekebelezett anyagot tartalmazó vezikulák, a fagoszómák végül savas és hidrolitikus enzimekben gazdag fagolizozómákká alakulnak. A fagocitózis a sérült vagy öregedő sejtek, mikroorganizmusok és idegen részecskék, például szennyező anyagok felvételének és lebontásának alapját adja, amelyet speciális fagocita sejtek végeznek. Így a fagocitózis központi szerepet játszik a gazdaszervezet immunitásában, valamint

a szövetek transzformációjában és a gyulladásban is [5]. Érdekes módon a fagocitózis egyben egy olyan mechanizmus is, amellyel mikroorganizmusok be tudnak hatolni a gazdasejtekbe, és ezzel elkerülik az antitestek és a citotoxikus T sejtek általi felismerést [6].

Emlősökben a fagocitózist javarészt a granulociták, monociták és makrofágok végzik. Ezeket együtt gyakran nevezik „professzionális fagocitáknak” [7]. A granulociták és monociták a csontvelő prekursoraiból keletkeznek, a makrofágok a monociták differenciációjából különböző szövetekben. Emellett más sejtípusok is fagocitikusak, ilyenek például a hámsejtek, endotélsejtek, fibroblasztok, a melanocita és mesenchymasejtek és a hepatociták. Az idegrendszer is képes fagocitózisra gliák és a beszivárgó véreredetű makrofágok közreműködésével.

A fagociták számos fagocitikus receptort expresszálnak, amelyek bekebelezést kiváltó jelátviteli utakat aktiválnak [7,8]. A fagocitózis folyamata több fázisra osztható: i) a bekebelezendő részecske felismerése, ii) az internalizáció aktiválása, iii) a fagoszómák kialakulása és iv) a fagoszóma érése, hogy fagolizoszómává alakuljon át.

A sejtfelszíni receptorok klasszikusan kétféle partikulumot ismernek fel, hogy fagocitózisra küldjék: a mikroorganizmusokat [6] és az apoptotikus sejteket [8]. A fagociták plazmamembrán receptorai opsonikus, illetve nem opsonikus receptorok lehetnek. A nem opsonikus receptorok közvetlenül azonosítják a bekebelezendő részecskék különböző molekuláris mintázatait (mintázatfelismerő receptorok). Ezek közé tartoznak a C-típusú lektinek, például a Dectin-1, a lektinszerű felismerő molekulák, például CD33 és scavenger receptorok. Az opsonikus receptorok észlelik a célrészecskékhez kötődő gazdaeredetű fehérjéket, az opsoninokat. Ezek közé tartoznak az antitestek, a fibronectin, a komplement, a milk fat globule-EGF factor 8 fehérje (MFG-E8)/laktadherin és a mannóz-kötő lektin. Az opsoninok a részecskéket fagocitózisra jelölik ki. A legjobban jellemzett opsonikus receptorok az Fc receptorok (FcR) és a komplement receptorok (CR).

Az apoptotikus sejtek felismeréséhez olyan molekulákra van szükség, amelyek csak a haldokló sejtek membránján jelennek meg [8]. Ezek közé a molekulák közé tartozik a foszfatidilszerin (PS) és a lizofoszfatidilkolin. Ezek a molekulák a fagociták felé „egyél meg” („eat-me”) jelként jelennek meg. A PS-t közvetlenül felismerő receptorok közé tartozik a stabilin-2, a Brain-specific angiogenesis inhibitor 1 (BAI-1), a T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 (TIM-1) és a TIM-4. Az  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin komplex is képes PS-t kötni, miután más receptorok, például a laktadherin, PS-integrin hidat képeznek. Az integrin  $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ , a CD36 és a CD14 szintén az apoptotikus sejtek receptorai.

Amikor a fagocita receptorok felismernek egy részecskét, különböző jelátviteli útvonalak aktiválódnak a fagocitózis elindításához [9]. A receptorok kis GTPázok, pl. Rho és Rac1 aktivációján keresztül az aktin citoszkeleton átrendeződéséhez vezetnek. Ez a részecskét fedő membránnyúlványok kialakulását eredményezi. A folyamat során lipid kinázok változtatják meg a membrán összetételt, először a foszfatidilinozitol-4,5-biszfoszfát (PI(4,5)P<sub>2</sub>), majd a foszfatidilinozitol-4,5-trifoszfát (PI(3,4,5)P<sub>3</sub>) halmozódik fel [7]. Az aktin citoszkeleton újrendeződése és a membránban bekövetkező változások a részecskét körülölelő membránrész, a fagocitikus kehely betűródését eredményezik. Ezután a részecske körül



pszeudopodiumok képződnek, amíg a membrán teljesen be nem fedi a részecskét. Végül ezek a membránnúlványok a disztális részükön fúzionálnak, ezzel egy új vezikulát hoznak létre, amely a miozinok és a dinamin fehérje révén lecsípi a plazmamembránból. A dinamin-2 gyűrű alakú polimert képez, amely a GTP enzimatis hidrolízise révén összehúzódik [10]. Ezzel egy, az elnyelt részecskét magában foglaló új vezikulum, a fagoszóma képződik.

A következőkben az új fagoszóma korai endoszómákkal egyesül a Rab5 kis GTPáz által szabályozott membránfúziós eseményeken keresztül. A Rab5 egyben toborozza az EEA1 (korai endoszóma antigén 1) fehérjét, tovább segítve az új fagoszóma fúzióját a korai endoszómákkal, ezzel kialakítva a korai fagoszómát. A fagoszóma érésének előrehaladtával a Rab5 eltűnik, és helyette fokozatosan a Rab7 megjelenik a membránon, ez a késői fagoszóma stádium. Ezzel egyidejűleg a proton pumpa vezikuláris (V)-ATPáz is felhalmozódik a fagoszóma membránján. Ez a V-ATPáz felelős a fagoszóma belsejének savasodásáért, amely pH=5,5-6,0 kémhatású, azáltal, hogy protonokat transzlokál a fagoszóma lumenébe.

A késői fagoszóma késői endoszómákkal is fúzionál, ekkor beépülnek a luminális proteázok (kathepszinok és egyéb hidrolázok) és a lizoszóma-asszociált membránfehérjék (LAMP-ok) is. A fagoszóma érés utolsó szakaszában a fagoszómák egyesülnek a lizoszómákkal, mely során fagolizozóma keletkezik. A fagolizozóma membránjára a NADPH-oxidáz komplex toborzódik, amely a reaktív oxigénradikálokat (ROS) generál. Ilyen például a szuperoxid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). A szuperoxid hidrogén peroxidá alakul, amely kloridionokkal reagálva hipoklórsavat képezhet, amely segíti a bekebelezett partikulum dezintegrálódását, amelyet a luminális hidrolázok fejeznek be. A keletkező biomolekula monomerek újrahasznosulnak a lizoszóma membrán permeázainak köszönhetően, amelyek a citoplazmába transzportálják ezeket. Megjegyzendő, hogy a sejt ezzel jelentős mennyiségű energiához juthat, de egyben apoptotikus sejtek elnyelése esetén a membránlipidek újrahasznosítása megterhelő lehet a fagocitának [11].

### A makroautofágia folyamata

Az autofágia a sejtek önmérsztő folyamata, mely számos alapvető funkció megfelelő működését biztosítja az eukarióta szervezetekben. Eltakarítja az elöregedett vagy nem megfelelően működő fehérjéket és sejtorganellumokat, illetve energiahány (pl. éhezés) esetén a sejt anyagaiból fedezi annak energiaszükségletét. A proteozómális útvonal mellett az autofágia a sejt másik fő degradációs folyamata, ennek során a lebontás a lizoszómában történik. A folyamat során különböző autofág fehérjék (pl. Unc-51-like autophagy-activating kinase [ULK] 1/2, Beclin-1, Microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3B [LC3]) aktiválódnak és vezetnek az LC3 beépüléséhez az egyre növekvő membránba, majd az autofagoszóma egyesül a lizoszómával, ahol proteázok és egyéb hidrolázok hasítják az autofagoszóma tartalmát [12,13] (1. ábra). Az autofagoszómák a fagoszómákhoz hasonlóan sejten belül elkülönülő vezikulákat alkotnak, azonban membránstruktúrájuk és összetételük különböző. A képződő fagofór továbbá mindig intracellulárisan jön létre, vagyis a sejten belüli anyagok lebontására specializálódott, míg a fagocitózis sejten kívüli anyagot juttat a citoplazmatikus térbe.

Az autofágián belül még további folyamatokat különíthetünk el, a makro- és mikroautofágiát, illetve a chaperon által mediált autofágiát. Ezek közül a makroautofágiát tanulmányozták a legtöbbet, így általában az *autofágia* kifejezés alatt csak a makroautofágiát értjük. A makroautofágia a sejt anyagainak lebontásában és újrahasznosításában homeosztatis

állapotban folyamatosan részt vesz, azonban bizonyos stresszhelyzetekben (pl. tápanyaghiány, hipoxia) még sokkal intenzívebben zajlik [13]. Az általános tisztító és reciklizáló szerepe mellett azonban szabályozó funkciót is képes betölteni az ún. szelektív autofágia által, amelyben a fehérjék jól definiált LC3-kötő motívumon keresztül kötődnek a receptor- és adaptorfehérjék által az LC3 központi autofág membránkötött fehérjéhez, és így szelektíven degradálódnak [14].

### **A gliák típusai és funkciója**

Az asztriciták a legszámosabban előforduló gliák, a központi idegrendszerben (CNS) alapvető szerepet játszanak a neuronok tevékenységének támogatásában és szabályozásában [15]. Segítenek fenntartani a vér-agy gátat, megvédve az agyat a káros anyagoktól. Szabályozzák az extracelluláris környezetet a felesleges neurotranszmitterek és ionok eltávolításával. Az asztriciták hozzájárulnak a szinapszisok, a neuronok közötti kapcsolatok kialakításához és fenntartásához. Tápanyag- és energiaellátással anyagcsere-támogatást nyújtanak a neuronoknak. Az asztriciták szerepet játszanak a CNS-en belüli immunválaszban azáltal, hogy reagálnak a sérülésekre és a gyulladásra. Ezenfelül részt vesznek az agyi véráramlás szabályozásában, biztosítva a megfelelő oxigén- és tápanyagellátást.

A mikroglia a CNS rezidens immunsejtjei, folyamatosan vizsgálják környezetüket a károsodás vagy fertőzés jelei után. Ezek érzékelésekor a reaktívvá váló mikroglia fagocitákká alakulnak át, elnyelik és megemésztik a sejtörmeléket és a kórokozókat. A sérült sejtek és fehérjék eltávolításával hozzájárulnak a neuronok egészségének fenntartásához. Ezenkívül különböző gyulladásos mediátorokat bocsátanak ki, hogy immunválaszt indítsanak el, és elősegítsék a szövetek helyreállítását. A mikroglia döntő szerepet játszanak a szükségtelen szinapszisok eltávolításában a fejlődés és az öregedés során, és részt vesznek a neurogenesisben is. A diszfunkcionális mikroglia hozzájárulhat a különböző neurológiai rendellenességekhez, többek között az Alzheimer-kórhoz és a Parkinson-kórhoz.

Az oligodendrociták elsődleges funkciója a mielin előállítás a központi idegrendszerben. Egyetlen oligodendrocita több axont is képes mielinizálni, hatékony szigetelést biztosítva. Szerepet játszanak az extracelluláris környezet szabályozásában és a neuronok támogatásában. Az oligodendrociták hozzájárulhatnak a szinaptikus plaszticitáshoz. A mielin elvesztése olyan betegségeknél, mint a szklerózis multiplex, károsodott idegvezetéshez és neurológiai tünetekhez vezethet. A perifériás idegrendszerben a Schwann-sejtek az oligodendrocitákhoz hasonló funkciót töltenek be.

Az NG2 gliáról, más néven polydendrocitákról kezdetben úgy gondolták, hogy ezek kizárólag oligodendrocita prekursor sejtek (OPC-k). A legújabb kutatások azonban az NG2 glia összetettebb és sokrétűbb szerepét tárták fel. Ezek valóban OPC-ként szolgálnak, új oligodendrocitákat termelnek egész életük során, ami különösen fontos a sérülést vagy betegséget követő remielinizáció szempontjából. Emellett viszont az NG2 glia aktívan monitorozza a neuronális aktivitást és a szinaptikus transzmissziót, ami a szinaptikus plaszticitásban és az információfeldolgozásban betöltött szerepre utal. Gliotranszmittereket, például glutamátot szabadíthatnak fel, befolyásolva a neuronális aktivitást és potenciálisan hozzájárulva a szinaptikus modulációhoz.

Az NG2 glia a mikrogliahoz és az asztricitákhoz hasonlóan részt vesz a CNS-en belüli

immunválaszban, reagálva a sérülésekre és gyulladásokra. Szerepet játszhatnak továbbá a szövetek helyreállításában és regenerációjában a sérülések, például a gerincvelő sérülése után.

### A gliális endocitózis

A gliák fagocitózistól független, specifikus endocitotikus folyamatainak szerepéről viszonylag keveset tudunk. A perifériás makrofágokhoz hasonlóan a központi idegrendszer fő immunsejtjeként ismert mikroglia sejtek és az asztrociták is képesek receptor-mediált endocitózisra és makropinotózisra [16], így specifikus növekedési faktorok, például a BDNF internalizációjára. Az Alzheimer-kórban szenvedő betegek agyában található extracelluláris plakkok fő alkotóeleme, a  $\beta$ -amiloid peptid, az amiloid prekursor fehérjéből (APP) lehasadva endocitózisfüggő módon internalizálódik mikrogliaiban. A flotillin fehérje koleszterinfüggő módon elősegíti az APP csoportosulását a sejt felszínen, ez pedig fokozza az endocitózist [17]. Emiatt a szérumban flotillin szint markerként szolgálhat az Alzheimer-kór korai diagnosztizálásához, ugyanis a szérumban flotillin szintje negatívan függ össze az agyban lévő  $\beta$ -amiloid lerakódással [18].

A ligandumok, mint például a citotoxikus  $\beta$ -amiloid oligomerek kötődésekor a mikroglia sejtek receptor-közvetített endocitózissal internalizálják azokat. Ha ez a folyamat sérült mikrogliaiban, az az amiloid plakkok feldúsulásához, agyi gyulladásokhoz és neurodegenerációhoz vezet [19]. A mikroglia sejt felszíni receptorok ezért kritikus szerepet játszhatnak az Alzheimer-kórban. A Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2 (TREM2)  $\beta$ -amiloid receptor ritka variánsai például megháromszorozzák az Alzheimer-kór kialakulásának esélyét, és az egyik legerősebb ismert kockázati tényezőt jelentik [20]. Az endocitózis ezen felül az asztrocita végnyúlványokban szabályozza a tápanyagok felvételét a vér endotélsejtjeiből. Ez a folyamat független a klatrintól és a dinamintól, és az intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$  koncentráció szabályozza [21].

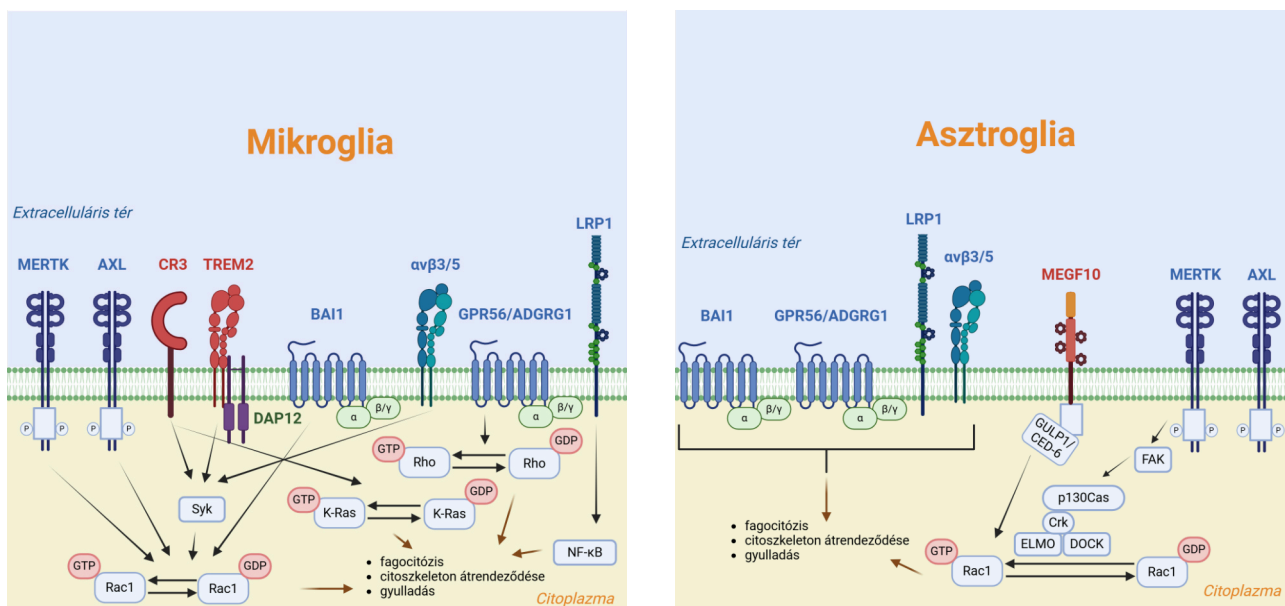
Az endocitózis manipulálását a gliasejtek tanulmányozására is felhasználták *Drosophila melanogaster* modellszervezetben. A gliasejtek működésének megzavarása befolyásolja az ecetmuslica különböző viselkedéseit, beleértve a cirkadián ritmust, az udvarlást és az élethosszt [22]. Endocitózis során a vezikulaképződés egyik lényeges résztvevője a dinamín, amely többek között a szinaptikus vezikulák felvételét is közvetíti és lecsípi a megformálódott vezikulát a plazmamembránról. Ennek a fehérjének a tanulmányozása segített például abban, hogy az endocitózis gátlásán keresztül a kutatók megismerjék a gliasejtek alvásban betöltött szerepét ecetmuslicában. A dinamín aktivitásának blokkolása a felnőtt *Drosophila* felszíni hemolimfa-agy gát gliákban növeli az alvás mennyiségét és alvásmegvonást követően fokozza az alvásigényt [23].

### A gliális fagocitózis

Homeosztatisz körülmények között a gliák az idegrendszer kizárólagos fagocitái. A stroke, az idegi sérülések és különböző neurodegeneratív betegségek jelentékeny mennyiségű elhalt sejtekből származó anyagot termelnek, amelyet a fagocita gliák távolítanak el [24]. Emlősökben az idegrendszert károsító események után keletkező törmelék, valamint a fejlődés során feleslegesen képződött neuritokat vagy szinapszisokat a mikroglia és az asztrociták kebelezik be. A súlyos trauma, a neurodegeneráció és a stroke reaktív gliózist indukál, amely, ha nem sikerül időben megfékezni, maladaptív lehet, és az axonok és szinapszisok regenerációját késleltetheti, valamint neuroinflammációba torkollhat [25]. Sokáig a mikroglia tekintették az



egyetlen fő fagocitának az idegrendszerben, amely az apoptotikus sejtek, a neurális törmelék, szinapszisok és egyes patogén fehérjék eltávolításáért felel [26]. A közelmúlt kutatási eredményei azonban arra utalnak, hogy az asztrociták is erős fagocitáló képességgel rendelkeznek, és részt vesznek a szinapszisok és a neuronális törmelék eltávolításában az agyból [27, 28]. A periférián a Schwann-sejtek a legfőbb bekebelező sejtek [29].



**2. ábra A mikroglia és az asztrociták fagocitikus receptorai.** (A) A mikroglia fagocitózisra használt specifikus receptorai a CR3 és a TREM2. Az integrinek, a G protein kapcsolt receptorok (GPCR-ek) és a Tyro3-AXL-MERTK (TAM) receptorok közül a MERTK és a AXL is előfordulnak más gliatípusokon. A spleen tyrosine kinase (SYK) kináz-Rac1 tengely, valamint a Rho és Ras család kis GTPázai közvetítik a jelet a fagocitózis szerveződéséhez. (B) A MEGF10 az asztrociták receptora, emellett a TAM receptorok és egyéb, mikrogliaénál bemutatott receptorok és ezek feltételezett intracelluláris szignalizációjá látható. Az ábra a biorender.com segítségével készült.

A traumás sérülések, a neurodegeneráció és az egyedfejlődés során keletkező apoptotikus sejteket elsősorban a mikroglia ismerik fel számos receptor, mint például a TREM2, a MER proto-oncogene, tyrosine kinase (MERTK), és a komplement receptor 3 (CR3) segítségével [30] (2. ábra). A targethez jutást „find-me” jeleket érzékelő receptorok, így a C-X3-C motif chemokine receptor 1 (CX3CR1), és a P2Y6 és a P2Y12 pirimidinerg receptorok biztosítják. A kisebb sejtrészek, így még az élő neurális nyúlványok eltávolításában már mind az asztrocitáknak, mind a mikrogliaénak nagy szerepe van. A szinapsziseltávolítás a legszembetűnőbb egyik ilyen folyamat, amely egyrészt az egyedfejlődés során feleslegben keletkező szinapszisokat, másrészt az öregedés és neurodegeneráció során pusztuló szinapszisokat küldi gliális lebontásra. A szinapszisok eltávolításának („pruning”) zavara az egyedfejlődés során számos pszichiátriai és idegrendszer-fejlődési betegségre jellemző, beleértve a skizofréniát és az autizmus spektrum zavarokat. Itt az egyik legfontosabb leírt fagocitikus jel a szinapszisok opsonizációja a komplement komponens 1, q alkomponens (C1q)-C3 [31] által és a keletkező iC3b komplement fragmens kötődése a CR3-hoz. Az utóbbi időben több közlemény is kétségbe vonja a mikroglia elsőrendű szerepét a szinapsziseltávolításban [32,33], ami a hasonló receptorokon, illetve Multiple epidermal growth factor-like domains protein 10 (MEGF10)-en keresztül fagocitáló asztrociták fontosságát hangsúlyozza ebben a folyamatban [27] (2. ábra).

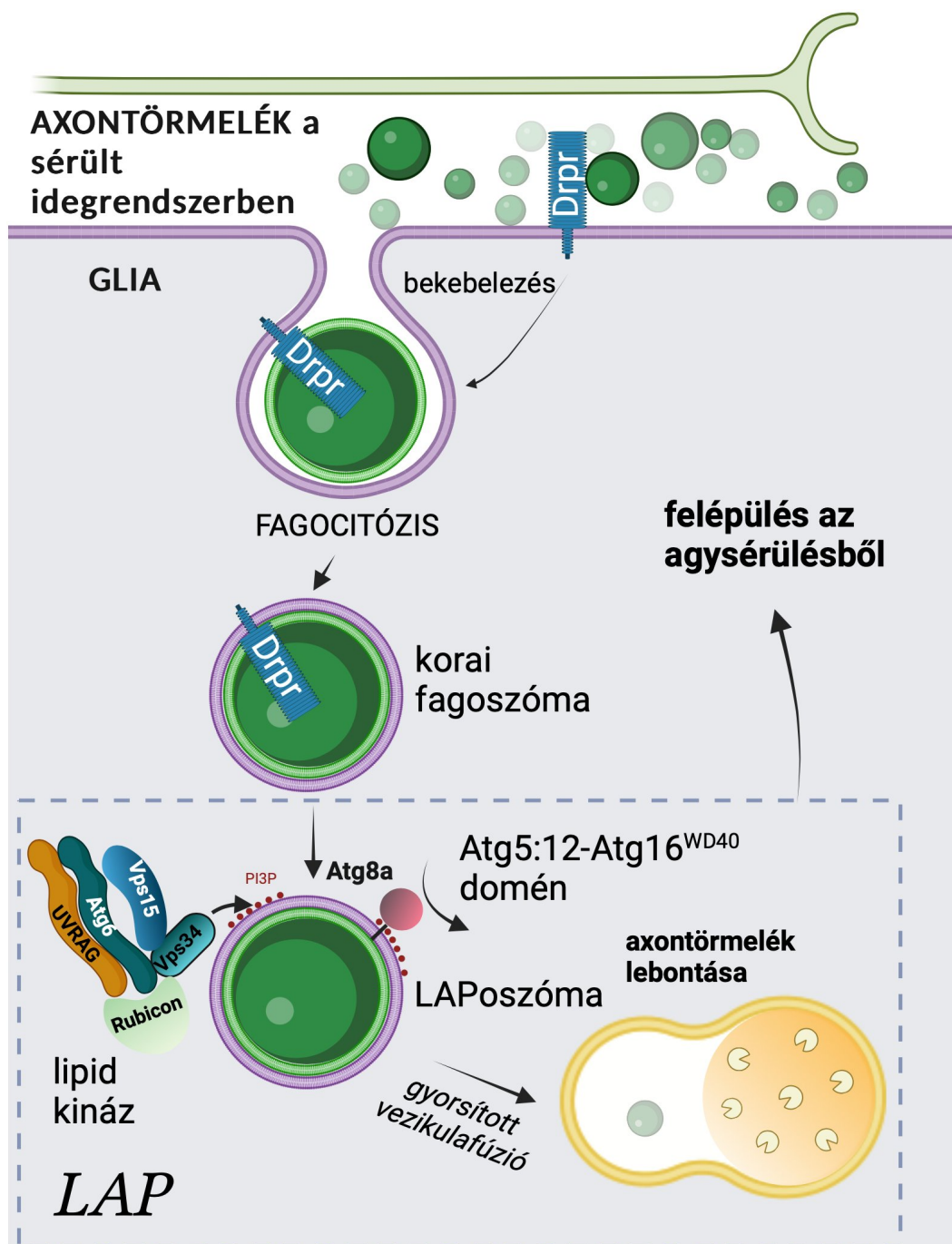
Sérüléskor, illetve pruning során a neuronok foszfatidilszerint tesznek ki a sejt felszínre, amelyet

vagy opszonizáló molekulák (Growth arrest-specific 6 [Gas6], MFG-E8 /lactadherin) vagy maguk a gliális receptorok (TREM2, MEGF10, BAI1) ismernek fel [34]. A kötődés után a fagocitózis korai lépései hasonló módon zajlanak, mint az általános fagocitikus mechanizmus, a Rac1, a Rab5 és Rab7 kis GTPázok szabályozása alatt. Azonban az utóbbi időben kiderült, hogy a késői fagoszóma érése és fúziója a lizoszómával egy jól kontrollált folyamat gliákban. Csoportunk ennek felderítéséhez járult hozzá az utóbbi években [35].

A felfedezés, amiért a szerzők közül Szabó Áron a Magyar Biokémiai Egyesület 2024-es Vándorgyűlésén a Bio-Science díjat kapta, egy különleges bekebelező [41] folyamat, az LC3-asszociált fagocitózis jelentőségének megmutatása volt gliasejtekben. Az ezt leíró cikk a *Nature Communications*-ben jelent meg 2023 májusában [35]. Először makrofágokban figyelték meg, hogy az LC3 autofág fehérje képes a késői fagoszóma membránba beépülni bizonyos autofág fehérjék, de nem az összes autofágiához szükséges fehérjekomplex irányítása alatt [36]. További kutatások feltárták, hogy míg az autofágia iniciációjáért felelős ULK1/2 komplex szükségtelen, az LC3 beépüléséért felelős ubikvitinszerű konjugációs rendszer és a Vps34 lipid kináz komplex szükséges ehhez a folyamathoz [37]. Ez a mechanizmus az LC3-asszociált fagocitózis (LAP), amely egy azon folyamatok közül, amelyek az *ATG8 konjugációja az egyszeres membránokhoz* (CASM) néven ismertek. Az LC3 kötődése a fagoszóma felületéhez feltételezhetően segíti a fagoszóma-lizoszóma fúziót [38]. A LAP funkciója az idegrendszerben sokáig felfedezetlen volt, a periférián viszont több fagocita sejttípus használja [39]. Két egymást követő tanulmány világított rá a LAP szerepére az elpusztult sejtek gliális eltakarításában, az egyik a kínai Fudan egyetem dolgozó csoport munkájával készült Bo Peng vezetésével, a másik a díjnyertes kutatás Szabó Áron és Juhász Gábor irányításával. Bo Peng csoportja a mikroglia bekebelezését vizsgálta. A mikroglia pusztulása után érdekes módon nem a fő fagocitának számító más mikroglia, hanem a „másodhegedűs” asztrociták távolítják el az apoptotizált törmelék [40]. Ennek során a komplement komponens 4B (C4b) segíti elő a mikroglia opszonizációt és asztrocitikus degradációt *in vivo*. A LAP asztrocitában szükséges ahhoz, hogy a mikroglia törmelék megfelelően lebontódjon. Azonban ennek a folyamatnak a fiziológiai fontossága nem világos, mivel normális körülmények között a mikroglia mindössze 30%-a cserélődik le évente rágcsálómodellekben és emberben is [40]. Az idegrendszer sérülésekor viszont minden sejttípus sérülhet, és ekkor jelentősége lehet ennek a folyamatnak.

Drosophilában az idegek sérülése sztereotipikus választ vált ki gliákban, amely a Draper/MEGF10 fagocitikus receptoron keresztül hat a sejtfragmentek internalizálására. A Draper az axontörmelék exponált foszfatidilszerinjét köti és a Rac1 szignalizáción keresztül bekebelezi a törmelék [41]. A *Nature Communications*-ben közölt kísérleteink felfedték, hogy a LAP mechanizmus aktív Drosophila gliákban is, és felel a sérüléskor keletkező axontörmelék hatékony lebontásáért [35] (3. ábra). Az autofágia gének egy LAP-specifikus részhalmaza szükséges gliákban az axontörmelék eltávolításához, amelyek az Atg8a/LC3 konjugációs rendszer tagjait és a Vps34 lipid kináz-komplexet kódolják, az utóbbinál két alternatív alegységet, az UV radiation resistance-associated gene (UVRAG)-t és a Rubicon is toborozva. A fagoszómaon lévő Rubicon és az Atg16 WD40 domén-függő Atg8a konjugációja mediálja az internalizált axondarabok megfelelő lebontását. A Rubicon kulcsfontosságú szereplő ebben a folyamatban, mivel a túltermelése a gliákban felgyorsítja a törmelék eltávolítását. Az Atg16 WD40 doménje pedig a CASM folyamatokhoz szükséges.

Felmerül azonban, hogy a mi a jelentősége *in vivo* a gliális LAP mechanizmusnak. Ismert, hogy a hatékony fagocitózis hiánya sérülés esetén másodlagos neurodegenerációt vált ki [42]. Amikor az állatokat traumás agysérülés érte, hosszú távon intenzívebb halálózást mutattak a LAP hibája esetén a kontrolhoz képest. Ezek alapján a LAP elősegíti a túlélést traumás agysérülést követően, amely a kevés *in vivo* eredmény egyike a LAP funkciójára vonatkozóan. Tehát a gliális LAP szerepet játszik a neuronális törmelék *in vivo* eltávolításában, ami elősegítheti a sérült idegrendszer regenerációját.



**3. ábra. LC3-asszociált fagocitózis.** A fragmentálódó axonokat a glia fokozatosan felveszi a Draper-mediált bekebelezés révén. A törmeléket egy Rab5-pozitív korai fagoszóma zárja be, amely Rab7-pozitív késői fagoszómává érik, amely végül LAPoszómává alakulhat át. A LAPoszómák PI(3)P-ben dúsulnak, amelyet egy Rubicon-asszociált UVRAG- Vps34 komplex hoz létre a LAPoszóma felszínén. A lipidált Atg8a-t az Atg5:Atg12-Atg16 komplex konjugálja a membránjukhoz, hogy elősegítse a LAPoszóma érését és a lizoszómákkal való fúziót, ahol az axondarabok lebomlanak. A fagoszómákon lévő Draper a törmelékfelismerésben és internalizációban betöltött szerepe mellett hozzájárulhat a LAP aktiválásához is. Az ábra a biorender.com segítségével készült.



A terület azóta kibővült, további kutatások leírták a melatonin receptor 1 szerepét a mikroglialis LAP aktiválásában, amely elősegíti a fibrillaris  $\alpha$ -szinuklein degradációját [43], valamint hogy a p38 MAPK-Death-associated protein kinase 1 (DAPK1) kináz tengely serkenti a LAP-ot mikrogliaiban [44]. Számos megválaszolatlan kérdés maradt viszont a LAP-pal kapcsolatban. Az egyik legfontosabb, hogy mi iniciálja a LAP-ot a fagocitózis során. Ez feltehetőleg a fagocitikus receptor aktivációjához köthető, a kapcsolat a receptor és a LAP effektorai között viszont nem tisztázott. Úgyszintén nem világos, milyen extracelluláris ligand vált ki LAP-ot és milyen módon. Számos jel arra mutat, hogy a kanonikus fagocitózis és a LAP egymást kiegészítve működik, ennek az egyensúlynak a szabályozása is felderítésre vár.

### A gliális autofágia

Mivel bizonyos hibás térszerkezetű, valamint aggregálódott fehérjék a neurodegeneratív betegségek többségében is megjelennek, és ezen betegségekhez kapcsolt gének egy jelentős része a lizoszomális lebontó útvonalakban érintett [45], az autofágia az idegrendszerben is fontos újrahasznosító szerepet lát el. Emellett a sejten belüli immunfolyamatok egyes komponenseinek szelektív autofágián keresztül megvalósuló lebontásával inflammatorikus folyamatok szabályozásában is részt vesz [46]. Így könnyen elképzelhető, hogy idegrendszeri gyulladásos folyamatokban hasonló szerepet lát el, amelyre már számos példa ismert [47]. A legtöbb kutatás ugyan az autofágia neuronokban betöltött funkcióját vizsgálja, de kezd egyre világosabbá válni, hogy gliális szerepe sem elhanyagolható.

Az egyedfejlődés kezdeti szakaszában a gliasejtek erőteljesen hozzájárulnak az idegrendszer megfelelő fejlődéséhez, biztosítva a neuronális folyamatok megfelelő működését. A Schwann-sejtek és oligodendrocitákéréséhez és a megfelelő szerkezeti plaszticitás kialakulásához elengedhetetlen a jól működő autofágia. Fontos szerepe van az organelumok biogenezisében, illetve a mielinhévely képzésében, ugyanis eltávolítja a felesleges citoplazmát [48]. A szelektív autofágia egy fajtája, a mielinofágia takarítja el a mielintörmeléket a Schwann-sejtekben az idegi sérülések után [49]. Az autofágia hiánya tehát a mielin strukturális és funkcionális rendellenességeit idézheti elő a központi, illetve perifériás idegrendszerben. A kezdeti klinikai eredmények alapján a fehérállományt érintő fejlődési zavarok kialakulásában is meghatározó szerepe lehet [48].

Egy idegrendszert érintő károsodás (pl. traumás sérülés) immunreakciót idéz elő a környező sejtekben, ami mikroglia, illetve más gliasejtek (pl. asztrociták) aktiválódását eredményezi. Több emlős szövetben és tumoros sejtekben kimutatták már, hogy az autofág folyamatok akadályozása fokozott immunválaszt eredményez, azaz megnő a Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B) aktiváció, és több Tumor Nekrózis Faktor (TNF)- $\alpha$  termelődik [50, 51]. Megfigyelték továbbá, hogy az autofágia az inflammaszóma egyik komponensének, az NLRP3-nak a bontásával képes mérsékelni a gyulladásos válaszokat mikrogliaiban [52].

A mi kutatócsoportunk is vizsgálta az autofágia szerepét *Drosophila melanogaster* gliasejtekben idegi sérülés során. Legújabb eredményeink azt mutatják, hogy az axonsérülés hatására reaktív állapotba kerülő gliákban a Signal transducer and activator of transcription (Stat)92E transzkripciófaktor megfelelő aktiválódásához elengedhetetlen az autofágia [53]. A Stat92E hozzájárul a reaktív gliák génexpressziós változásaihoz, azaz olyan gének átírását szabályozza,

amiknek fontos szerepe van a sérülés utáni immunválaszban [54]. A gliasejtekben működő szelektív autofágia folyamatosan megfelelő szinten tartja a Stat92E egyik negatív regulátorát, a Suppressor of variegation 2-10 (Su(var)2-10) SUMO ligázt (a PIAS fehérjék *Drosophila* ortológját), ami represszálja a Stat92E-t. A transzkripció faktor sérülés hatására aktiválódik, így a Su(var)2-10 eliminálása elsősorban a gliális aktivációban kap fontos szerepet.

Az idegrendszeri kutatások egy részének középpontjában az öregedés, az agyi működési zavarok, valamint a neurodegeneratív betegségek állnak, és a gliális autofágiát is eddig elsősorban ebben a kontextusban vizsgálták, mivel hat az öregedéssel diszfunkcionálissá váló és a neurodegenerációban aggregálódó fehérjék felhalmozódása ellen [55]. Egyes autofág fehérjék hiánya mikrogliaiban hajlamosabbá teheti a szervezetet az akut és generalizált epilepsziás rohamokra, növelheti a neurotoxicitást, és befolyásolhatja a mikroglia polaritását neuroinflammáció során [56]. A krónikus idegrendszeri gyulladás szintén a neurodegeneratív betegségekre jellemző. Egyre több bizonyíték van arra, hogy a mikroglialis autofágia hozzájárul az amiotrófiás laterálszklerózis (ALS) patogeneziséhez az inflammaszóma aktivitásának regulációján és a fehérjelebontáson keresztül [57]. Mivel a fehérjeaggregátumok a legtöbb idegrendszeri betegségben megfigyelhetők, a defektív autofágia által sérült fehérjelebontás felgyorsíthatja ezek kialakulását, illetve súlyosbíthatja a már meglévő tüneteket. Az aggregátumok egy részét fel tudják venni a neuronok körül elhelyezkedő és mobilis gliasejtek (pl. mikroglia, oligodendrociták) is [58], viszont csak akkor képesek eliminálni őket, ha a lebontó folyamatok – köztük az autofágia – megfelelően működnek. Ennek eklatáns példája a szinukleinfágia, amely során a mikroglia az endocitózistól vagy a fagocitózistól függetlenül bekebelezi és autofagoszómaiba szekvesztrálja az  $\alpha$ -szinukleint, amelyet a p62 ubiquitinkötő autofágia receptor visz lebontásra [59].

Áttekintve ezeket a vezikuláris lebontó mechanizmusokat látható, hogy míg magukról a folyamatokról meglehetősen világos képünk van, nem utolsósorban sejt kultúrán és modell sejt típusokon végzett kutatások eredményeképpen, addig ezeknek a szabályozásáról és funkciójáról gliákban már sokkal kevesebb ismerettel rendelkezünk. Az idegrendszer neuroncentrikus vizsgálata a gliákat valamelyest háttérbe szorította, és csak az utóbbi évtized látott egy korábban elképzelhetetlen burjánzást a gliális sejtbiológia terén, így ezen belül többek között a fagocitózis, amely tipikusan a gliákra jellemző és a jellemzően proteinopátiákban sérült autofágia témakörében. Ezek részvétele a neurológiai megbetegedések mechanizmusában arra utal, hogy terápiás felhasználásuk is elképzelhető. Ezek között az LC3-asszociált fagocitózis, amely mindkét folyamat specifikus szereplőit vonultatja fel, különösen alkalmas lehet gyógyszer-célpontok azonosítására [60]. Ennek jobb megértése a közeljövő nagy kihívásai közé tartozik a gliák kutatásában.

### Irodalomjegyzék

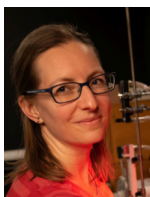
- [1] Doherty GJ & McMahon HT (2009) Mechanisms of Endocytosis. *Biochemistry* **78**, 857–902.
- [2] Demaegd K, Schymkowitz J & Rousseau F (2018) Transcellular Spreading of Tau in Tauopathies. *ChemBioChem* **19**, 2424–2432.
- [3] Jaye S, Sandau US & Saugstad JA (2024) Clathrin mediated endocytosis in Alzheimer's disease: cell type specific involvement in amyloid beta pathology. *Front Aging Neurosci* **16**, 1378576.
- [4] Rabinovitch M (1995) Professional and non-professional phagocytes: an introduction. *Trends Cell Biol* **5**, 85–87.
- [5] Schuermans S, Kestens C & Marques PE (2024) Systemic mechanisms of necrotic cell debris clearance. *Cell Death Dis* **15**, 557.

- [6] Underhill DM & Ozinsky A (2002) PHAGOCYTOSIS OF MICROBES: Complexity in Action. *Annu Rev Immunol* **20**, 825–852.
- [7] Uribe-Querol E & Rosales C (2020) Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front Immunol* **11**, 1066.
- [8] Park S-Y & Kim I-S (2017) Engulfment signals and the phagocytic machinery for apoptotic cell clearance. *Exp Mol Med* **49**, e331–e331.
- [9] Kinchen JM, Cabello J, Klingele D, Wong K, Feichtinger R, Schnabel H, Schnabel R & Hengartner MO (2005) Two pathways converge at CED-10 to mediate actin rearrangement and corpse removal in *C. elegans*. *Nature* **434**, 93–99.
- [10] Jaumouillé V & Waterman CM (2020) Physical Constraints and Forces Involved in Phagocytosis. *Front Immunol* **11**, 1097.
- [11] Boada-Romero E, Martínez J, Heckmann BL & Green DR (2020) The clearance of dead cells by efferocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* **21**, 398–414.
- [12] Mulakkal NC, Nagy P, Takats S, Tusco R, Juhász G & Nezis IP (2014) Autophagy in *Drosophila*: From Historical Studies to Current Knowledge. *BioMed Res Int* **2014**, 273473.
- [13] Parzych KR & Klionsky DJ (2014) An Overview of Autophagy: Morphology, Mechanism, and Regulation. *Antioxid Redox Signal* **20**, 460–473.
- [14] Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T, Youle RJ & Yoshimori T (2023) The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol* **24**, 167–185.
- [15] Allen NJ & Lyons DA (2018) Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science* **362**, 181–185.
- [16] Camblor-Perujo S & Kononenko NL (2022) Brain-specific functions of the endocytic machinery. *FEBS J* **289**, 2219–2246.
- [17] Schneider A, Rajendran L, Honsho M, Gralle M, Donnert G, Wouters F, Hell SW & Simons M (2008) Flotillin-Dependent Clustering of the Amyloid Precursor Protein Regulates Its Endocytosis and Amyloidogenic Processing in Neurons. *J Neurosci* **28**, 2874–2882.
- [18] Abdullah M, Kimura N, Akatsu H, Hashizume Y, Ferdous T, Tachita T, Iida S, Zou K, Matsubara E & Michikawa M (2019) Flotillin is a Novel Diagnostic Blood Marker of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* **72**, 1165–1176.
- [19] Heckmann BL, Teubner BJW, Tummers B, Boada-Romero E, Harris L, Yang M, Guy CS, Zakharenko SS & Green DR (2019) LC3-Associated Endocytosis Facilitates  $\beta$ -Amyloid Clearance and Mitigates Neurodegeneration in Murine Alzheimer's Disease. *Cell* **178**, 536–551.e14.
- [20] Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, Cruchaga C, Sassi C, Kauwe JSK, Younkin S, Hazrati L, Collinge J, Pocock J, Lashley T, Williams J, Lambert J-C, Amouyel P, Goate A, Rademakers R, Morgan K, Powell J, George-Hyslop PS, Singleton A, Hardy J & Group AGA (2013) TREM2 Variants in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* **368**, 117–127.
- [21] Jiang M & Chen G (2009) Ca<sup>2+</sup> Regulation of Dynamin-Independent Endocytosis in Cortical Astrocytes. *J Neurosci* **29**, 8063–8074.
- [22] Awasaki T & Lee T (2011) New tools for the analysis of glial cell biology in *Drosophila*. *Glia* **59**, 1377–1386.
- [23] Artiushin G, Zhang SL, Tricoire H & Sehgal A (2018) Endocytosis at the *Drosophila* blood-brain barrier as a function for sleep. *eLife* **7**, e43326.
- [24] Jung Y-J & Chung W-S (2018) Phagocytic Roles of Glial Cells in Healthy and Diseased Brains. *Biomol Ther* **26**, 350–357.
- [25] Pekny M & Pekna M (2016) Reactive gliosis in the pathogenesis of CNS diseases. *Biochimica Et Biophysica Acta BBA - Mol Basis Dis* **1862**, 483–491.
- [26] Brown GC & Neher JJ (2014) Microglial phagocytosis of live neurons. *Nat Rev Neurosci* **15**, 209–216.
- [27] Park J & Chung W-S (2023) Astrocyte-dependent circuit remodeling by synapse phagocytosis. *Curr Opin Neurobiol* **81**, 102732.
- [28] Konishi H, Koizumi S & Kiyama H (2022) Phagocytic astrocytes: Emerging from the shadows of microglia. *Glia* **70**, 1009–1026.
- [29] Nazareth L, John JS, Murtaza M & Ekberg J (2021) Phagocytosis by Peripheral Glia: Importance for Nervous System Functions and Implications in Injury and Disease. *Front Cell Dev Biol* **9**, 660259.
- [30] Huo A, Wang J, Li Q, Li M, Qi Y, Yin Q, Luo W, Shi J & Cong Q (2023) Molecular mechanisms underlying microglial sensing and phagocytosis in synaptic pruning. *Neural Regen Res* **19**, 1284–1290.
- [31] Bohlsón SS & Tenner AJ (2023) Complement in the Brain: Contributions to Neuroprotection, Neuronal Plasticity, and Neuroinflammation. *Annu Rev Immunol* **41**, 431–452.
- [32] Surala M, Soso-Zdravkovic L, Munro D, Rifat A, Ouk K, Vida I, Priller J & Madry C (2024) Lifelong absence of microglia alters hippocampal glutamatergic networks but not synapse and spine density. *EMBO Rep* **25**, 2348–2374.

- [33] Brown TC, Crouse EC, Attaway CA, Oakes DK, Minton SW, Borghuis BG & McGee AW (2024) Microglia are dispensable for experience-dependent refinement of mouse visual circuitry. *Nat Neurosci* **27**, 1462–1467.
- [34] Scott-Hewitt N, Perrucci F, Morini R, Erreni M, Mahoney M, Witkowska A, Carey A, Faggiani E, Schuetz LT, Mason S, Tamborini M, Bizzotto M, Passoni L, Filipello F, Jahn R, Stevens B & Matteoli M (2020) Local externalization of phosphatidylserine mediates developmental synaptic pruning by microglia. *EMBO J* **39**, e105380.
- [35] Szabó Á, Vincze V, Chhatre AS, Jipa A, Bognár S, Varga KE, Banik P, Harmatos-Ürmösi A, Neukomm LJ & Juhász G (2023) LC3-associated phagocytosis promotes glial degradation of axon debris after injury in *Drosophila* models. *Nat Commun* **14**, 3077.
- [36] Sanjuan MA, Dillon CP, Tait SWG, Moshiah S, Dorsey F, Connell S, Komatsu M, Tanaka K, Cleveland JL, Withoff S & Green DR (2007) Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. *Nature* **450**, 1253–1257.
- [37] Peña-Martinez C, Rickman AD & Heckmann BL (2022) Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis. *Sci Adv* **8**, eabn1702.
- [38] Köster S, Upadhyay S, Chandra P, Papavinasasundaram K, Yang G, Hassan A, Grigsby SJ, Mittal E, Park HS, Jones V, Hsu F-F, Jackson M, Sassetti CM & Philips JA (2017) Mycobacterium tuberculosis is protected from NADPH oxidase and LC3-associated phagocytosis by the LCP protein CpsA. *Proc Natl Acad Sci* **114**, E8711–E8720.
- [39] Heckmann BL & Green DR (2019) LC3-associated phagocytosis at a glance. *J Cell Sci* **132**, jcs231472.
- [40] Zhou T, Li Y, Li X, Zeng F, Rao Y, He Y, Wang Y, Liu M, Li D, Xu Z, Zhou X, Du S, Niu F, Peng J, Mei X, Ji S-J, Shu Y, Lu W, Guo F, Wu T, Yuan T-F, Mao Y & Peng B (2022) Microglial debris is cleared by astrocytes via C4b-facilitated phagocytosis and degraded via RUBICON-dependent noncanonical autophagy in mice. *Nat Commun* **13**, 6233.
- [41] Sapor ML & Han C (2019) Die in pieces: How *Drosophila* sheds light on neurite degeneration and clearance. *J Genet Genomics* **46**, 187–199.
- [42] Herzog C, Garcia LP, Keatinge M, Greenald D, Moritz C, Peri F & Herrgen L (2019) Rapid clearance of cellular debris by microglia limits secondary neuronal cell death after brain injury in vivo. *Development* **146**, dev174698.
- [43] Yao X, Cao B, Liu J, Lv Q, Zhang J, Cheng X, Mao C, Ma Q, Wang F & Liu C (2024) Microglial Melatonin Receptor 1 Degrades Pathological Alpha-Synuclein Through Activating LC3-Associated Phagocytosis In Vitro. *CNS Neurosci Ther* **30**, e70088.
- [44] Chen X-X, Tao T, Liu X-Z, Wu W, Wang J-W, Yue T-T, Li X-J, Zhou Y, Gao S, Sheng B, Peng Z, Xu H-J, Ding P-F, Wu L-Y, Zhang D-D, Lu Y, Hang C-H & Li W (2023) P38-DAPK1 axis regulated LC3-associated phagocytosis (LAP) of microglia in an in vitro subarachnoid hemorrhage model. *Cell Commun Signal* **21**, 175.
- [45] Udayar V, Chen Y, Sidransky E & Jagasia R (2022) Lysosomal dysfunction in neurodegeneration: emerging concepts and methods. *Trends Neurosci* **45**, 184–199.
- [46] Cadwell K (2016) Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis. *Nat Rev Immunol* **16**, 661–675.
- [47] Su P, Zhang J, Wang D, Zhao F, Cao Z, Aschner M & Luo W (2016) The role of autophagy in modulation of neuroinflammation in microglia. *Neuroscience* **319**, 155–167.
- [48] Belgrad J, Pace RD & Fields RD (2020) Autophagy in Myelinating Glia. *J Neurosci* **40**, 256–266.
- [49] Gomez-Sanchez JA, Carty L, Iruarrizaga-Lejarreta M, Palomo-Irigoyen M, Varela-Rey M, Griffith M, Hantke J, Macias-Camara N, Azkargorta M, Aurrekoetxea I, Juan VGD, Jefferies HBJ, Aspichueta P, Elortza F, Aransay AM, Martínez-Chantar ML, Baas F, Mato JM, Mirsky R, Woodhoo A & Jessen KR (2015) Schwann cell autophagy, myelinophagy, initiates myelin clearance from injured nerves. *J Cell Biol* **210**, 153–168.
- [50] Qin Y, Qiu J, Wang P, Liu J, Zhao Y, Jiang F & Lou H (2021) Impaired autophagy in microglia aggravates dopaminergic neurodegeneration by regulating NLRP3 inflammasome activation in experimental models of Parkinson's disease. *Brain, Behav, Immun* **91**, 324–338.
- [51] White E, Karp C, Strohecker AM, Guo Y & Mathew R (2010) Role of autophagy in suppression of inflammation and cancer. *Curr Opin Cell Biol* **22**, 212–217.
- [52] Houtman J, Freitag K, Gimber N, Schmoranzner J, Heppner FL & Jendrach M (2019) Beclin1-driven autophagy modulates the inflammatory response of microglia via NLRP3. *EMBO J* **38**.
- [53] Virág V (2023) Az autofágia és az Imd jelátviteli útvonal hatása a Stat92E aktivitására Waller-féle degeneráció során *Drosophila* gliában. Szakdolgozat, Szegedi Tudományegyetem. <https://diploma.bibl.u-szeged.hu/id/eprint/140860>
- [54] Doherty J, Sheehan AE, Bradshaw R, Fox AN, Lu T-Y & Freeman MR (2014) PI3K Signaling and Stat92E Converge to Modulate Glial Responsiveness to Axonal Injury. *PLoS Biol* **12**, e1001985.
- [55] Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, Bento CF, Andrews SP, Ashkenazi A, Füllgrabe J, Jackson A, Sanchez MJ, Karabiyik C, Licitra F, Ramirez AL, Pavel M, Puri C, Renna M, Ricketts T, Schlotawa L, Vicinanza M, Won H, Zhu Y, Skidmore J & Rubinsztein DC (2017) Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron* **93**, 1015–1034.



- [56] Nagayach A & Wang C (2023) Autophagy in neural stem cells and glia for brain health and diseases. *Neural Regen Res* **19**, 729–736.
- [57] Strohm L & Behrends C (2020) Glia-specific autophagy dysfunction in ALS. *Semin Cell Dev Biol* **99**, 172–182.
- [58] Litwiniuk A, Juszczak GR, Stankiewicz AM & Urbańska K (2023) The role of glial autophagy in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* **28**, 4528–4539.
- [59] Choi I, Zhang Y, Seegobin SP, Pruvost M, Wang Q, Purtell K, Zhang B & Yue Z (2020) Microglia clear neuron-released  $\alpha$ -synuclein via selective autophagy and prevent neurodegeneration. *Nat Commun* **11**, 1386.
- [60] Chen X, Su Q, Gong R, Ling X, Xu R, Feng Q, Ke J, Liu M, Kahaerjiang G, Liu Y, Yang Y, Jiang Z, Wu H & Qi Y (2024) LC3-associated phagocytosis and human diseases: Insights from mechanisms to therapeutic potential. *FASEB J* **38**, e70130.



**Bíró Judit** 2005-ben szerzett biológus diplomát a Szegedi Tudományegyetemen. Kutatói pályáját az SZBK Növénybiológiai Intézetében Dr. Fehér Attila csoportjában kezdte el, ahol a növényi molekuláris- és sejtbiológia területén szerzett tapasztalatokat. 2013-ban védte meg doktori disszertációját. 2018-ban csatlakozott az SZBK Biokémiai Intézetében Dr. Welker Ervin kutatócsoportjához, ahol neurodegenerációs folyamatok ecetmuslica modellben történő viselkedési vizsgálataiban vett részt. 2024 áprilisától dolgozik az SZBK Genetikai Intézetében Dr. Juhász Gábor laboratóriumában, ahol tovább folytatja az neurális folyamatok muslica modellben történő tanulmányozását, fókuszálva a hibás idegrendszeri lebontó folyamatok viselkedési következményeinek feltárására.



**Vincze Virág** biológia BSc tanulmányai alatt, 2020-ban csatlakozott a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpontban működő Lizoszomális Degradáció (akkor még Lendület Drosophila Autofágia) Kutatócsoporthoz. A traumás idegi sérülésekhez és a neurodegeneratív folyamatokhoz köthető jelenségek, valamint gliális folyamatok tanulmányozásában vett részt *Drosophila melanogaster*, mint modellszervezet felhasználásával, illetve jelenlegi munkája is ehhez kapcsolódik. 2023-ban II. helyezést ért el a 36. Országos Tudományos Diákköri Konferencia Genetika szekciójában. Ugyanezen év szeptemberétől már PhD hallgatóként folytatta a biológus mesterképzés alatt elkezdett kutatómunkáját, melyben az idegi sérülés hatására aktiválódó Stat92E transzkripciós faktor szabályozását és szerepét vizsgálja a reaktív gliasejteken.



**Szabó Áron** kutatói pályáját az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézetében kezdte Udvardy Andor laboratóriumában a proteoszómális fehérjelebontást vizsgálva. Posztdoktorként először a *Drosophila* cirkadián óra fehérjéinek poszttranszlációs módosításaival foglalkozott François Rouyer csoportjában (CNRS, Gif-sur-Yvette), majd Tudor Fulgával dolgozott a mikroRNS-ek szerepén az axon degeneráció mechanizmusában (Oxfordi Egyetem). Hazatérése után csatlakozott Juhász Gábor kiépülő szegedi csoportjához, amely a lizoszomális lebontás különböző útvonalait tanulmányozza. Itt a gliák autofágiás és fagocitikus folyamatainak változása kezdte érdekelni az idegrendszer sérülése esetén, illetve fejlődése közben, amely továbbra is meghatározó kutatási területe a gliális immunitás tágabb témakörén belül.

# Áttörés a 3D-bioinformatikában: magyar kutatások a Kémiai Nobel-díj tükrében

**Hegedűs Tamás**

SE, Biofizika és Sugárbiológiai Intézet  
HUN-REN TKI Biofizikai Virologia Kutatócsoport

## Összefoglaló

A fehérjék háromdimenziós szerkezetének feltárása a modern élettudományok egyik legnagyobb kihívása, amely kulcsszerepet játszik a gyógyszerfejlesztésben, a molekuláris biológiában és célzott terápiák kidolgozásában. Az idei Kémiai Nobel-díj odaítélése ezen a területen elért számítástechnikai áttörésekért különleges elismerése annak, hogy a gépi tanulási módszerek (mesterséges intelligencia) és a bioinformatika hogyan forradalmasította a fehérjeszerkezet-kutatást. **Dennis Hassabis** és **John Jumper**, a Google DeepMind vezető kutatói, valamint **David Baker**, a Washingtoni Egyetem professzora olyan technológiák fejlesztéséért részesültek a díjban, amelyek alapjaiban változtatták meg a fehérjék szerkezetének előrejelzését és tervezését. Az AlphaFold, amelyet a DeepMind hozott létre, és Baker laboratóriumának évtizedes eredményei egyaránt új távlatokat nyitottak a fehérjemérnökség és a szerkezeti biológia területén. Az AlphaFold szabadon hozzáférhetővé tétele<sup>1</sup> különösen nagy jelentőségű mérföldkő volt, mivel lehetővé tette, hogy számos kutató számos fehérjeszerkezet jósláson alapuló ötlete megvalósuljon előremozdítva a tudományos és fejlesztési folyamatokat. Ez a lépés egy teljesen új korszakot indított el az élettudományokban, és amelyek hatására magyarországi kutatások is jelentős eredményeket értek el a fehérjeszerkezet-kutatás és fehérjetervezés területén.

**Kulcsszavak:** Nobel-díj, 3D-bioinformatika, számítási biológia, fehérjeszerkezet, fehérjemérnökség, transzmembrán fehérjék

## Summary

The elucidation of the three-dimensional structure of proteins is one of the greatest challenges in modern life sciences, playing a key role in drug development, molecular biology, and the design of targeted therapies. This year's Nobel Prize in Chemistry, awarded for computational breakthroughs in this field, is a remarkable recognition of how machine learning (artificial intelligence) and bioinformatics have revolutionized protein structure research. **Dennis Hassabis** and **John Jumper**, leading researchers at Google DeepMind, along with **David Baker**, professor at the University of Washington, were honored for their development of technologies that have fundamentally transformed the prediction and design of protein structures. AlphaFold, created by DeepMind, and decades of achievements from Baker's laboratory have both opened new horizons in protein engineering and structural biology. The free accessibility of AlphaFold marked a particularly significant milestone, enabling numerous researchers to realize ideas based on protein structure predictions, advancing scientific and developmental processes. This step initiated a new era in the life sciences, where *in silico* methods now play a central role, inspiring significant achievements in protein structure research and protein design, including in Hungary.

**Keywords:** Nobel Prize, 3D bioinformatics, computational biology, protein structure, protein engineering, transmembrane proteins

## Anfinsen dogmája és a fehérjeszerkezet előrejelzésének kihívásai

A fehérjék háromdimenziós szerkezetének megértése évtizedeken át az élettudományok egyik legnagyobb kihívása volt. Az alapokat **Christian B. Anfinsen** 1972-es kémiai Nobel-díjjal elismert munkája fektette le, aki kimutatta, hogy egy fehérje aminosav-szekvenciája határozza meg annak térszerkezetét [1]. Az elmélet, amelyet „Anfinsen dogmájának” neveznek, kulcsfontosságú felismerés volt, de a gyakorlatban a szekvenciáról szerkezetre történő átmenet megoldása még sokáig elérhetetlen maradt.

<sup>1</sup>Az AlphaFold3 2024 novemberében vált kutatók számára szabadon elérhetővé.

A fehérjék térszerkezeteinek kísérleti meghatározására igen erőforrásigényes eljárásokat kell felsorakoztatni (pl. röntgenkristallográfia vagy NMR), ami sürgetővé tette az *in silico*, azaz számítógépes módszerek fejlesztését. Azonban az, hogy a fehérje feltekeredésének pontos mechanizmusát és szerkezetét pusztán az aminosavsorrend alapján előre lehessen jelezni, sokáig megoldhatatlan biológiai, matematikai és számítási problémának bizonyult.

### **A fehérjeszerkezet-előrejelzés forradalma: CASP versenyek és az AlphaFold áttörése**

Az áttörés eléréséhez szükséges fejlődést a CASP (Critical Assessment of Structure Prediction) versenyek ösztönözték, amelyeket 1994 óta két évente rendeznek meg [2,3]. Ezek a megmérettetések lehetőséget adtak a tudományos közösség számára, hogy módszereik teljesítményét elfogulásmentesen ellenőrizzék. Fehérjék aminosav-szekvenciája alapján megjósolták célfehérjék térszerkezetét, amelyeket végül kísérletekből származó szerkezetekkel ellenőriztek.

A CASP versenyek hosszú időn keresztül a fehérjeszerkezet-előrejelzés korlátaira világítottak rá: míg a globális szerkezeti elemeket többé-kevésbé pontosan lehetett meghatározni, a finomabb részletek, például az oldalláncok pontos orientációja és a feltekeredési mintázatok még mindig kihívást jelentettek. Az első valódi áttörések a 2010-es évek elején kezdődtek, amikor a gépi tanulási módszerek beépültek az eszköztárba [4]. A paradigmaváltás azonban 2018-ban következett be, amikor a Google DeepMind csapata az AlphaFold nevű rendszerével részt vett a CASP13 versenyen [2]. Az AlphaFold a mesterséges intelligencia legújabb fejlesztéseit – különösen a mély tanulást és a neurális hálózatokat – alkalmazta a fehérjeszerkezetek előrejelzésére. Már ekkor kimagasló pontosságot értek el, de a valódi áttörés 2020-ban következett be a CASP14 versenyen, ahol az AlphaFold2 gyakorlatilag megoldotta a fehérjeszerkezet-előrejelzés problémáját [3,5].

Az AlphaFold2 működése alapvetően két kulcsfontosságú elemen alapul: a fehérjeszerkezetekkel és szekvenciaillesztésekkel történő betanításon (1. ábra). A szekvenciaillesztések használata különösen fontos, mivel ez lehetővé teszi, hogy a modell ne közvetlenül a szerkezetek megtanulására koncentráljon, hanem az aminosavak közötti távolságok predikciójára, amelyekből a térszerkezet felépíthető. Ezért az AlphaFold2 képes olyan fehérjék szerkezetét is pontosan megjósolni, amelyekhez hasonlókat nem látott a tanítóhalmazban.

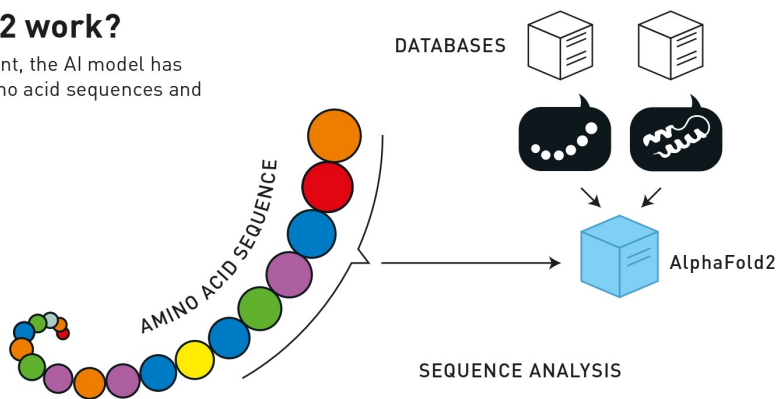
A szekvenciaillesztések alkalmazása a fehérjeszerkezet-kutatásban nem új keletű, gyökerei az 1990-es évekre nyúlnak vissza [6–8]. Az első próbálkozások közé tartozik az úgynevezett koevolúciós információk használata. A fehérjék szekvenciaillesztésben rejlő koevolúciós jelek, azaz azok az aminosavpárok, amelyek evolúciós változásai egymással összefüggést mutatnak, támpontot nyújtanak arra, hogy térben mely aminosavak vannak közel egymáshoz. A módszer korai alkalmazása azonban számos problémába ütközött. Az egyik fő nehézség az volt, hogy a szekvenciaillesztésekből származó koevolúciós információk gyakran csak két aminosav közötti kapcsolatokra fókuszáltak. Ez nem vette figyelembe azt a komplex valóságot, hogy a fehérjék térszerkezetében sok aminosav egyidejű kölcsönhatásban van egymással. Így a korai algoritmusok nem voltak képesek pontosan modellezni ezeket a komplex kölcsönhatásokat. Ezen túlmenően a koevolúciós kapcsolatok megbízható azonosítása nagyméretű szekvenciaillesztési adathalmazokat igényelt, amelyek sokáig nem álltak rendelkezésre.

## How does AlphaFold2 work?

As part of AlphaFold2's development, the AI model has been trained on all the known amino acid sequences and determined protein structures.

### 1. DATA ENTRY AND DATABASE SEARCHES

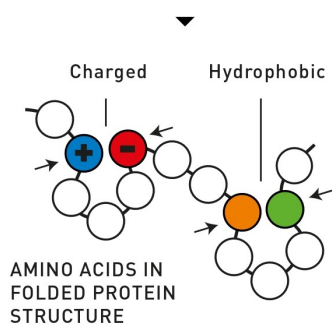
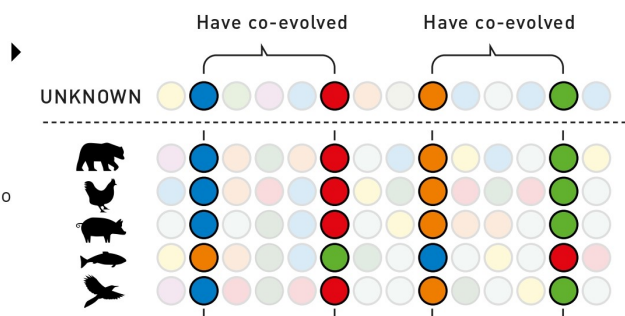
An amino acid sequence with unknown structure is fed into AlphaFold2, which searches databases for similar amino acid sequences and protein structures.



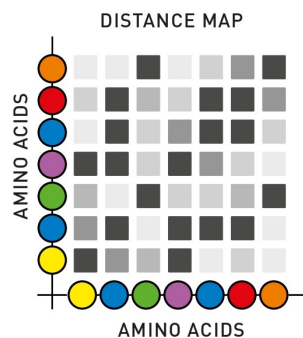
### 2. SEQUENCE ANALYSIS

The AI model aligns all the similar amino acid sequences – often from different species – and investigates which parts have been preserved during evolution.

In the next step, AlphaFold2 explores which amino acids could interact with each other in the three-dimensional protein structure. Interacting amino acids co-evolve. If one is charged, the other has the opposite charge, so they are attracted to each other. If one is replaced by a water-repellent (hydrophobic) amino acid, the other also becomes hydrophobic.

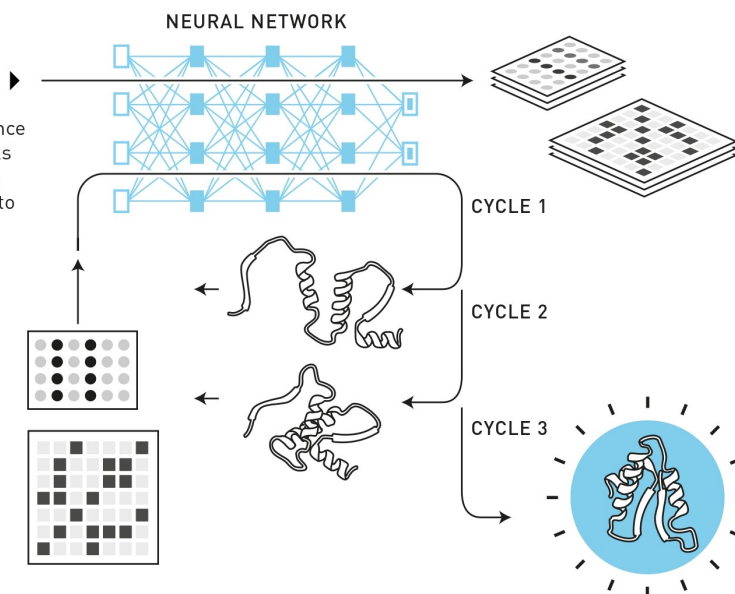


Using this analysis, AlphaFold2 produces a distance map that estimates how close amino acids are to each other in the structure.



### 3. AI ANALYSIS

Using an iterative process, AlphaFold2 refines the sequence analysis and distance map. The AI model uses neural networks called transformers, which have a great capacity to identify important elements to focus on. Data about other protein structures – if they were found in step 1 – is also utilised.



### 4. HYPOTHETICAL STRUCTURE

AlphaFold2 puts together a puzzle of all the amino acids and tests pathways to produce a hypothetical protein structure. This is re-run through step 3. After three cycles, AlphaFold2 arrives at a particular structure. The AI model calculates the probability that different parts of this structure correspond to reality.

©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

1. ábra. Hogyan működik az AlphaFold? ©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2024/press-release>

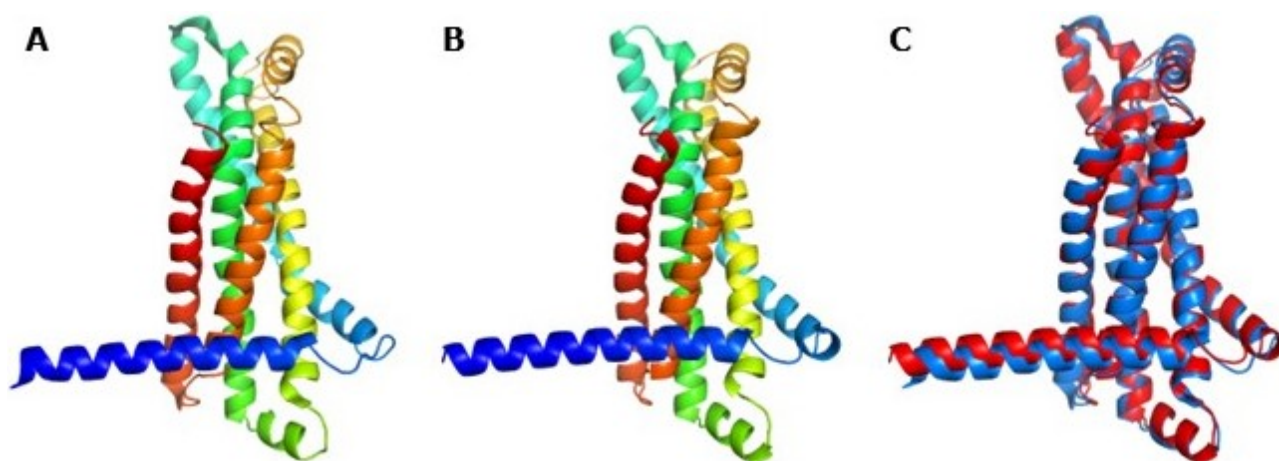


A statisztikai módszerek is korlátozottak voltak, mivel nem tudták hatékonyan kezelni a fehérjékben előforduló többdimenziós kölcsönhatásokat.

Az AlphaFold2 áttörése abban rejlik, hogy a mélytanulás-alapú megközelítés révén sikerült ezeket a problémákat leküzdeni. Az AlphaFold2-ben nemcsak a távolsági információt használják ki mesterien, hanem egy mélytanulós módszert is fejlesztettek a szerkezeti predikciók minőségének előrejelzésére [5]. A technológia fejlesztésében jelentős szerepet játszott az Evoformer/transzformer architektúrák alkalmazása, amelyek új dimenziót nyitottak bioinformatikai predikciókban. A DeepMind hozzáállása, miszerint a technológiát szabadon hozzáférhetővé tették a kutatók számára, szintén kiemelkedően fontos volt. Ez a lépés nemcsak a tudományos közösség együttműködését erősítette, hanem a bioinformatikai innováció egy teljesen új korszakát indította el.

### Áttörés a membránfehérjék szerkezetének előrejelzésében is

A membránfehérjék szerkezeti megértése különösen fontos, hiszen ezek a fehérjék kulcsszerepet játszanak az anyagcsere-folyamatok szabályozásában, a jelátvitelben és a molekuláris transzportban. Nem véletlen, hogy az elérhető gyógyszerek több mint felének célpontjai membránfehérjék. Ugyanakkor a kísérletes szerkezet-meghatározásuk rendkívül nehézkes, mivel ezek a fehérjék gyakran hidrofób természetűek, és a natív környezetükből (lipidmembránból) kivonva instabillá válhatnak. Az elméleti módszerek is számos kihívással szembesülnek esetükben, s az AlphaFold fejlesztői sem kezelték őket kiemelt figyelemmel. Ezért kutatócsoportunk megvizsgálta, hogy az AlphaFold megfelelően működik-e transzmembrán fehérjék esetében.



**2. ábra.** Az AlphaFold transzmembránfehérjéken mutatott teljesítményének vizuális szemléltetése. **(A)** Egy új ABC transzmembrán fehérje szerkezet (MlaE, PDB ID: 7ch0), amelyhez sem szekvenciálisan, sem szerkezetileg hasonló homológ fehérje nem szerepel az AlphaFold tanítóhalmazában. **(B)** Az AlphaFold által prediktált szerkezet. **(C)** A kísérletes és az AlphaFold által épített szerkezet egymásra illesztve. A minimális eltérést az jelzi, hogy a két szín nem fedt teljesen egymást. Számszerűen kifejezve, a két szerkezetre számított RMSD (Root Mean Square Deviation) értéke 1,267 Å. A hideg-meleg színátmenet az N-terminálistól a C-terminális felé mutat; kék szín jelöli a kísérletes szerkezetet, piros szín az AlphaFold által prediktált szerkezetet.

Az AlphaFold alkalmazásának kezdetén számítástechnikai akadályok is felmerültek. Célfehérjéink, az ABC transzporterek kezdetben memóriaproblémákat okoztak az AlphaFold futtatása során. Miután ezt a hibát sikerült kijavítanunk (<https://alphafold.hegelab.org>), és a megoldást beépítették a DeepMind nyílt forráskódú rendszerébe, az AlphaFold már nagyobb és konzervált fehérjecsaládok esetén tudott modelleket készíteni kisebb memóriával (80-100GB

RAM) rendelkező számítógépen is. Vizsgálataink bemutatták, hogy az AlphaFold meglepően pontos predikciókat nyújt a membránfehérjék szerkezetére vonatkozóan is (2. ábra), így ezek a modellek hasznosnak bizonyulhatnak a gyógyszerfejlesztés különböző szakaszaiban [9].

Azonban az AlphaFold sem hibátlan. **Tusnády Gábor munkacsoportja**, részletesen rendszerezte az AlphaFold hibás jóslásait, ami nemcsak az AlphaFold korlátainak megértésében segít, hanem hasznos információkat nyújthat a predikciók jobb felhasználásához [10].

### **A 3D-Beacon rendszer: a szerkezeti bioinformatika új standardja**

A DeepMind nem csupán az AlphaFold programmal és annak áttöréseivel járult hozzá a bioinformatikához, hanem a fehérjeszerkezetek szabadon elérhető adatbázisának létrehozásával is forradalmasította a kutatást. Az AlphaFold Database, amely több mint 200 millió fehérjeszerkezeti modellt tartalmaz (<https://alphafold.ebi.ac.uk>), lehetővé tette, hogy a tudományos közösség szinte minden ismert fehérjéről pontos modelleket érjen el [11]. Bár az adatbázis egyedi fehérjeláncokra koncentrál, a jövőben még nagyobb és sokoldalúbb adathalmaz várható, hiszen az AlphaFold hozzáférhetősége miatt szinte bárki képes jó minőségű szerkezeti modelleket készíteni.

Ez a robbanásszerű adatszövegezés szükségessé tette új standardok kidolgozását a szerkezetek minőségének és elérhetőségének biztosítására. A FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable – azaz megtalálható, hozzáférhető, együttműködő és újrahasznosítható) alapelvek szerint kialakított adatkezelés a 3D-beacon rendszerben valósul meg. Az Elixir 3D-bioinformatikai közösség, az EBI, és a Google DeepMind együttműködésében megalkotott 3D-Beacon infrastruktúra (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/pdbe-kb/3dbeacons/>) lehetővé teszi, hogy a fehérjeszerkezeti adatok elérhetőek és könnyen feldolgozhatóak legyenek, miközben biztosítja azok minőségellenőrzését is [12]. Konkrétan, a 3D-Beacon rendszer lehetővé teszi, hogy szerkezetet előállító kutatók saját 3D-Beacon klienseiken (webszervereken) keresztül regisztrálják szerkezeti modelljeiket a központi 3D-Beacon Hub-on. Ez a hub egy központi keresési lehetőséget biztosít, amely összekapcsolja a különböző forrásokat (pl. PDBe-KB és SWISS-MODEL), megkönnyítve a kutatók számára a nagy adathalmazokban való keresést és hozzáférést.

**Csoportunk** is hozzájárult a rendszerhez: a fejlesztésen kívül olyan humán ABC transzporterek dimer szerkezeteit tettük elérhetővé a 3D-beacon rendszeren keresztül, amelyeknek korábban nem volt kísérletesen meghatározott szerkezete (<https://3dbeacon.hegelab.org>) [13]. A 3D-beacon platformot a Nobel-díjas DeepMind kutatókkal együtt publikáltuk, ami tovább hangsúlyozza ennek az együttműködésnek és fejlesztésnek a tudományos jelentőségét [12]. Ez az új infrastruktúra a 3D-bioinformatika egyik alapköveként szolgál, és a jövőben további fejlesztések várhatók, hogy még szélesebb körben támogassa a fehérjeszerkezetek kutatását és alkalmazását.

### **Fehérjetervezés: innovációk és alkalmazások**

A fehérjetervezés célja olyan fehérjék létrehozása, amelyek specifikus funkciókat látnak el, vagy új tulajdonságokkal rendelkeznek. Ez a megközelítés lehetővé teszi a kutatók számára, hogy racionálisan alakítsanak ki fehérjéket, amelyek például hatékonyabban juttatják be a terápiás anyagokat a sejtekbe, vagy gátolják egy rákos elfajulást okozó fehérje működését.

A fehérjetervezés területén a Rosetta szoftver vált széles körben használt eszközzé, amelyet David Baker és kutatócsoportja fejlesztett ki [14]. Bár egyedülálló és hasznos volt, komoly hátrányokkal is rendelkezett, ami abból is fakadt, hogy a tervezett fehérje szerkezetét nem lehetett megfelelő pontossággal megjósolni. Így az AlphaFold, ami ezt lehetővé tette, a fehérjetervezési területet is forradalmasította. Komolyabb áttörést hozott a fehérjetervezésben az RFdiffusion, amelyet szintén David Baker és csapata fejlesztett ki [15]. Ez a módszer a diffúziós modellek alkalmazásával új fehérjeszerkezetek generálását tette lehetővé. Az új AlphaFold3 motorja is ezen az elven alapul, tovább növelve a fehérje szerkezetek jóslásának pontosságát [16].

Ennek ellenére a számítógépes modellezés önmagában nem mindig elegendő a kívánt eredmények eléréséhez. A tervezett fehérjék hatékonyságának és specificitásának optimalizálása érdekében kísérleti validálásra van szükség, amelyhez gyakran alkalmaznak különböző *display* technikákat, mint például az élesztő vagy a fág felületén történő bemutatás [17]. Ezek a módszerek lehetővé teszik a fehérjék *in vitro* szelekcióját és finomhangolását. Magyarországon is működik egy innovatív vállalat, a **VRG Therapeutics** (<https://www.vrgtherapeutics.com>), amely a fehérjetervezés területén kiemelkedő eredményeket ért el. A cég által kifejlesztett Kv1.3 minifehérje krónikus gyulladásos folyamatok gátlására, míg az MPP2 minifehérjéjük rák diagnosztikájára és kezelésére irányul. Ezek a minifehérjék már a klinikai kipróbálás küszöbén állnak, ami jelentős mérföldkő a hazai biotechnológiai kutatásban.

Kutatócsoportunk jelenleg Sagar Khare-val együttműködésben (Rutgers Egyetem, USA, <http://sagardkharelab.org>) PDZ-szerű fehérjéket tervez, amelyek képesek kötődni az SARS-Cov2 burokfehérjéjéhez [18]. Célunk, hogy ezek a tervezett fehérjék megakadályozzák a humán PDZ fehérjék nem kívánt kötődését a virális burokfehérjéhez, így azok virális fertőzés esetén is zavartalanul elláthassák fiziológiás feladataikat.

### Mutációk hatásának jóslása

Az AlphaFold fejlesztői hangsúlyozták, hogy az eszköz nem mutációk hatásának tanulmányozására készült, hanem a természetes fehérjeszerkezetek pontos előrejelzésére. Ennek ellenére sok kutató próbálta alkalmazni az AlphaFoldot ezen az igen fontos területen is.

**Gellért Ákos és munkatársai** az AlphaFold2 segítségével egy teljesen ellenőrzött (kurált) adatbázist hoztak létre, amely a SARS-CoV-2 főbb variánsainak tüskefehérje receptorkötő doménjére (RBD) vonatkozó összes lehetséges egyedi mutációt tartalmazza [19]. Ez összesen 26,733 szerkezetet jelent, ami nemcsak a SARS-CoV-2 mutációs térképének részletesebb megértéséhez járul hozzá, hanem segítheti a jövőbeli variánsok előrejelzését is. Az adatbázis létrehozásában szabadon elérhető mélymutációs szűrés (deep mutational screening) kísérletekben kifejezett tüskefehérje receptorkötő doméneket (RBD) modelleztek AlphaFolddal, amely lehetővé tette a kísérleti eredmények strukturális értelmezését és azok integrálását a mutációs térképpel.

Egy másik példa a **DeltaBio** és az **HCEMM-HUN-REN BRC Haracska csoportjának** projektje, amely az AlphaFold2-t alkalmazza humán fehérjék és azok mutáns változatainak modellezésére. Ebben a projektben 78,375 fehérjeszerkezetet generáltak, amelyek közül 66,018 mutáns

változat. Ezek az adatok lehetővé tették új strukturális jellemzők kinyerését, amelyek hozzájárulhatnak a jelenlegi prediktív modellek továbbfejlesztéséhez.

Az AlphaFold áttörése után a DeepMind egy újabb jelentős rendszert mutatott be, az AlphaMissense-t, amely a mutációk fehérjék működésére gyakorolt hatását jelzi [20]. Bár az AlphaMissense kiemelkedő fejlesztésnek számít, nem vált olyan mérföldkővé, mint az AlphaFold, részben talán azért, mert a DeepMind ezt a rendszert nem tette szabadon elérhetővé. Az AlphaMissense által generált adatok is csak korlátozott hozzáférhetőséggel érhetők el az általános felhasználók számára, ami nehezíti széles körű alkalmazását. Ezért **kutatócsoportunk** egy olyan webes alkalmazást dolgozott ki, amely az AlphaMissense predikcióit teszi könnyen hozzáférhetővé szakemberek számára (<https://alphamissense.hegelab.org>, havonta több mint 1,500 látogató) [21].

### A Jövő jelene - kutatás, oktatás, technológia

Az elméleti módszerek forradalma erőteljesen érzékelhető az idei Nobel-díj kapcsán, amely nemcsak a tudományos közösség globális fejlődését tükrözi, hanem hazánk versenyképességét is megerősíti. Az elmúlt hónapokban a Magyar Bioinformatikai Társaság (<http://mabit.ttk.mta.hu>) és a Tudományos Számítások Intézete Egyesületének (<https://scicomp.hu>) konferenciái hangsúlyozták, hogy Magyarország kutatói aktív szereplői az innovációs térnek. Az ilyen események is rámutattak, hogy a hazai és nemzetközi együttműködések kulcsfontosságúak a jövőbeli tudományos eredmények elérésében.

Ennek egyik alappillére az oktatás, ahol kiemelkedő példák mutatkoznak. Például az **ELTE-n Dosztányi Zsuzsa vezetésével** évek óta sikeresen működik Bioinformatika Specializáció a biológus mesterképzés keretében, míg a **Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Karán Gáspári Zoltán vezetésével** most indul bioinformatika mesterszak. Az **Elixir Hungary** (<https://www.bioinformatics.hu>) szintén kiemelkedő szerepet játszik bioinformatikai ismeretek oktatásában. Ezek a kezdeményezések nemcsak a tudományos utánpótlás biztosításában játszanak szerepet, hanem hazánk hosszútávú versenyképességét is erősítik.

A modern kutatások alapja a számítási kapacitás. A HUN-REN felhő szolgáltatásai (<https://science-cloud.hu>) és a KIFÜ által működtetett Komondor szuperszámítógép (<https://hpc.kifu.hu>) biztosítják a szükséges infrastruktúrát. Emellett jelentős szerepe van **Barnaföldi Gergely és csoportjának** (Wigner Tudományos Számítási Laboratórium, <http://gpu.wigner.mta.hu>) az oktatás és a számítási kapacitásokhoz való hozzáférés elméleti és technikai támogatásában. Ugyanakkor a versenyképesség megőrzéséhez elengedhetetlen lenne egy új generációs szuperszámítógép, a Levente megvalósítása. Fontos megérteni, hogy a bioinformatikai kutatások gyakran jelentős anyagi erőforrásokat igényelnek, még ha ezt nem is mindig ismerik el széles körben. Egyetlen high-end GPU ára 5–15 millió forint között mozog, miközben a gyors technológiai fejlődés miatt ezek az eszközök relatíve gyorsan elavulnak.

Az ilyen beruházások és programok fenntarthatóságához azonban elengedhetetlen a döntéshozók bölcs hozzáállása és a kiszámítható környezet biztosítása. A PhD hallgatók és posztdoktorok megfelelő anyagi megbecsülése kulcsfontosságú, különösen a bioinformatika területén, ahol a kutatók programozási és komplex problémamegoldó képességeik miatt



könnyen átcsábíthatók az IT szektorba, jóval magasabb fizetésekkel. Ezen kívül a pályázati rendszer kiszámíthatósága és átláthatósága elengedhetetlen ahhoz, hogy a kutatók hosszú távon motiváltak maradjanak, és megőrizték kreativitásukat. Ezek az alapfeltételek biztosíthatják, hogy Magyarország a jövő tudományos forradalmának is aktív részese legyen.

Összefoglalva, az AlphaFold nemcsak egy óriási 3D-bioinformatikai problémát oldott meg a fehérjék szekvencia alapján történő pontos szerkezet-előrejelzésével, hanem számos kapcsolódó terület forradalmát is elindította. Mindazonáltal továbbra is számos megválaszolatlan kérdés áll előttünk. A fehérjék nem rendelkeznek egyetlen statikus szerkezettel, fiziológiás hőmérsékleten számtalan konformációt vesznek fel, igen mozgékonyak, amely jellemzéséhez az AlphaFold csak minimális információt szolgáltat. Ezen túlmenően, a szekvencia és a feltekeredett szerkezet közötti átmeneti állapotokhoz, vagyis magához a feltekeredési mechanizmushoz nem jutottunk közelebb. Ez különösen fontos lenne olyan betegségek kezelésében, amelyekben a feltekeredési folyamat hibásodik meg (pl. cisztás fibrózis, Gaucher-kór, és Alzheimer-kór). A gépi tanulási módszerek folyamatos fejlődése minden bizonnyal hozzájárul majd a fehérjék mozgásának és feltekeredésének mélyebb megértéséhez is.

### Irodalomjegyzék

- [1] Anfinsen CB (1973) Principles that govern the folding of protein chains. *Science* **181**, 223–230.
- [2] Senior AW, Evans R, Jumper J, Kirkpatrick J, Sifre L, Green T, Qin C, Žídek A, Nelson AWR, Bridgland A, Penedones H, Petersen S, Simonyan K, Crossan S, Kohli P, Jones DT, Silver D, Kavukcuoglu K & Hassabis D (2019) Protein structure prediction using multiple deep neural networks in the 13th Critical Assessment of Protein Structure Prediction (CASP13). *Proteins* **87**, 1141–1148.
- [3] Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, Tunyasuvunakool K, Bates R, Žídek A, Potapenko A, Bridgland A, Meyer C, Kohl SAA, Ballard AJ, Cowie A, Romera-Paredes B, Nikolov S, Jain R, Adler J, Back T, Petersen S, Reiman D, Clancy E, Zielinski M, Steinegger M, Pacholska M, Berghammer T, Silver D, Vinyals O, Senior AW, Kavukcuoglu K, Kohli P & Hassabis D (2021) Applying and improving AlphaFold at CASP14. *Proteins*.
- [4] Kuhlman B & Bradley P (2019) Advances in protein structure prediction and design. *Nat Rev Mol Cell Biol* **20**, 681–697.
- [5] Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, Tunyasuvunakool K, Bates R, Žídek A, Potapenko A, Bridgland A, Meyer C, Kohl SAA, Ballard AJ, Cowie A, Romera-Paredes B, Nikolov S, Jain R, Adler J, Back T, Petersen S, Reiman D, Clancy E, Zielinski M, Steinegger M, Pacholska M, Berghammer T, Bodenstein S, Silver D, Vinyals O, Senior AW, Kavukcuoglu K, Kohli P & Hassabis D (2021) Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 1–11.
- [6] Pollock DD, Taylor WR & Goldman N (1999) Coevolving protein residues: maximum likelihood identification and relationship to structure1. *J Mol Biol* **287**, 187–198.
- [7] Lockless SW & Ranganathan R (1999) Evolutionarily conserved pathways of energetic connectivity in protein families. *Science* **286**, 295–299.
- [8] Moyle WR, Campbell RK, Myers RV, Bernard MP, Han Y & Wang X (1994) Co-evolution of ligand-receptor pairs. *Nature* **368**, 251–255.
- [9] Hegedűs T, Geisler M, Lukács GL & Farkas B (2022) Ins and outs of AlphaFold2 transmembrane protein structure predictions. *Cell Mol Life Sci CMLS* **79**, 73.
- [10] Dobson L, Szekeres LI, Gerdán C, Langó T, Zeke A & Tusnády GE (2023) TmAlphaFold database: membrane localization and evaluation of AlphaFold2 predicted alpha-helical transmembrane protein structures. *Nucleic Acids Res* **51**, D517–D522.
- [11] Varadi M, Anyango S, Deshpande M, Nair S, Natassia C, Yordanova G, Yuan D, Stroe O, Wood G, Laydon A, Žídek A, Green T, Tunyasuvunakool K, Petersen S, Jumper J, Clancy E, Green R, Vora A, Lutfi M, Figurnov M, Cowie A, Hobbs N, Kohli P, Kleywegt G, Birney E, Hassabis D & Velankar S (2022) AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Res* **50**, D439–D444.
- [12] Varadi M, Nair S, Sillitoe I, Tauriello G, Anyango S, Bienert S, Borges C, Deshpande M, Green T, Hassabis D, Hatos A, Hegedus T, Hekkelman ML, Joosten R, Jumper J, Laydon A, Molodenskiy D, Piovesan D, Salladini E, Salzberg

- SL, Sommer MJ, Steinegger M, Suhajda E, Svergun D, Tenorio-Ku L, Tosatto S, Tunyasuvunakool K, Waterhouse AM, Židek A, Schwede T, Orengo C & Velankar S (2022) 3D-Beacons: decreasing the gap between protein sequences and structures through a federated network of protein structure data resources. *GigaScience* **11**, giac118.
- [13] Tordai H, Suhajda E, Sillitoe I, Nair S, Varadi M & Hegedus T (2022) Comprehensive Collection and Prediction of ABC Transmembrane Protein Structures in the AI Era of Structural Biology. *Int J Mol Sci* **23**, 8877.
- [14] Leaver-Fay A, Tyka M, Lewis SM, Lange OF, Thompson J, Jacak R, Kaufman K, Renfrew PD, Smith CA, Sheffler W, Davis IW, Cooper S, Treuille A, Mandell DJ, Richter F, Ban Y-EA, Fleishman SJ, Corn JE, Kim DE, Lyskov S, Berrondo M, Mentzer S, Popović Z, Havranek JJ, Karanicolas J, Das R, Meiler J, Kortemme T, Gray JJ, Kuhlman B, Baker D & Bradley P (2011) ROSETTA3: an object-oriented software suite for the simulation and design of macromolecules. *Methods Enzymol* **487**, 545–574.
- [15] Watson JL, Juergens D, Bennett NR, Trippe BL, Yim J, Eisenach HE, Ahern W, Borst AJ, Ragotte RJ, Milles LF, Wicky BIM, Hanikel N, Pellock SJ, Courbet A, Sheffler W, Wang J, Venkatesh P, Sappington I, Torres SV, Lauko A, De Bortoli V, Mathieu E, Ovchinnikov S, Barzilay R, Jaakkola TS, DiMaio F, Baek M & Baker D (2023) De novo design of protein structure and function with RFdiffusion. *Nature* **620**, 1089–1100.
- [16] Abramson J, Adler J, Dunger J, Evans R, Green T, Pritzel A, Ronneberger O, Willmore L, Ballard AJ, Bambrick J, Bodenstein SW, Evans DA, Hung C-C, O'Neill M, Reiman D, Tunyasuvunakool K, Wu Z, Žemgulytj A, Arvaniti E, Beattie C, Bertolli O, Bridgland A, Cherepanov A, Congreve M, Cowen-Rivers AI, Cowie A, Figurnov M, Fuchs FB, Gladman H, Jain R, Khan YA, Low CMR, Perlin K, Potapenko A, Savy P, Singh S, Stecula A, Thillaisundaram A, Tong C, Yakneen S, Zhong ED, Zielinski M, Židek A, Bapst V, Kohli P, Jaderberg M, Hassabis D & Jumper JM (2024) Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*, 1–3.
- [17] Jaroszewicz W, Morcinek-Orłowska J, Pierzynowska K, Gaffke L & Węgrzyn G (2022) Phage display and other peptide display technologies. *FEMS Microbiol Rev* **46**, fuab052.
- [18] Berta B, Tordai H, Lukács GL, Papp B, Enyedi Á, Padányi R & Hegedűs T (2024) SARS-CoV-2 envelope protein alters calcium signaling via SERCA interactions. *Sci Rep* **14**, 1–15.
- [19] Kilim O, Mentés A, Pál B, Csabai I & Gellért Á (2023) SARS-CoV-2 receptor-binding domain deep mutational AlphaFold2 structures. *Sci Data* **10**, 134.
- [20] Cheng J, Novati G, Pan J, Bycroft C, Žemgulytj A, Applebaum T, Pritzel A, Wong LH, Zielinski M, Sargeant T, Schneider RG, Senior AW, Jumper J, Hassabis D, Kohli P & Avsec Ž (2023) Accurate proteome-wide missense variant effect prediction with AlphaMissense. *Science* **381**, eadg7492.
- [21] Tordai H, Torres O, Csepi M, Padányi R, Lukács GL & Hegedűs T (2024) Analysis of AlphaMissense data in different protein groups and structural context. *Sci Data* **11**, 495.



**Hegedűs Tamás** a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetének kutatóprofesszora, valamint az ELKH-SE Biofizikai Virologia Kutatócsoport tudományos főmunkatársa. Biológia-kémia szakos diplomáját az Eötvös Loránd Tudományegyetemen szerezte, majd molekuláris sejtbiológiai doktori fokozatot kapott Sarkadi Balázs témavezetésével. Posztdoktori kutatásait az Egyesült Államokban, a Mayo Klinika és az Észak-Karolinai Egyetem (UNC at Chapel Hill) intézeteiben végezte John R. Riordan laboratóriumában, ahol Nikolay Dokholyan irányításával sajátította el a számítási biológia módszertanát. Kutatási területei közé tartozik az ABC transzporterek szerkezeti és funkcionális vizsgálata, a transzmembrán fehérjék dinamikájának megértése, a kalcium pumpák fehérje-fehérje kölcsönhatásainak tanulmányozása, valamint jelátviteli utak befolyásolása fehérjemérnökséggel rákos sejtekben. Számos hazai és nemzetközi projektben vesz részt, különösen bioinformatikai és számítási biológiai módszerek alkalmazásával. Csoportjának kutatásait elsősorban hazai (NKFIH NKFI-137610 és 2024-1.2.3-HU-RIZONT-2024-00003) és külföldi (pl. Olasz Cisztás Fibrózis Alapítvány) pályázati források teszik lehetővé.

# Hisztion metiltranszferázoktól a szabályozó RNS hálózatokig: a „Nem-kódoló Genom Kutatócsoport” bemutatása

**Tantos Ágnes**

HUN-REN TTK, Molekuláris Élettudományi Intézet  
e-mail: [tantos.agnes@ttk.hu](mailto:tantos.agnes@ttk.hu)

## From histone methyltransferases to regulatory RNA networks: introducing the Non-coding Genome Research Group

### Summary

Histone methyltransferases catalyze the methylation of lysine or arginine residues in histone tails, thus achieving complex regulatory of entire genetic programs. Histone lysine methyltransferases (HKMTs) are large proteins, containing several functional domains, but also long, structurally and functionally uncharacterized regions. While many details of their molecular mechanisms have been uncovered, important questions regarding their targeting and regulation remain open. In the Non-coding Research Group, we have shown the extensive RNA interactions of two HKMTs: KMT2D and SETD1A. Using RNA immunoprecipitation, we could identify both coding and non-coding RNA partners of the two enzymes and prove the in vitro RNA binding capacities of their RNA interacting regions. Further analysis of the interacting RNAs and the intracellular localisation of the proteins suggests their possible involvement in RNA processing. The investigations about the RNA interactome of the HKMTs led to the most recent research focus of the group, the identification and validation of regulatory RNA networks. These networks consist of interacting RNA species, resulting in broad mRNA regulation changes. We identified regulatory RNA networks behind the drug response of colorectal and breast cancer cells and we continue working on their validation.

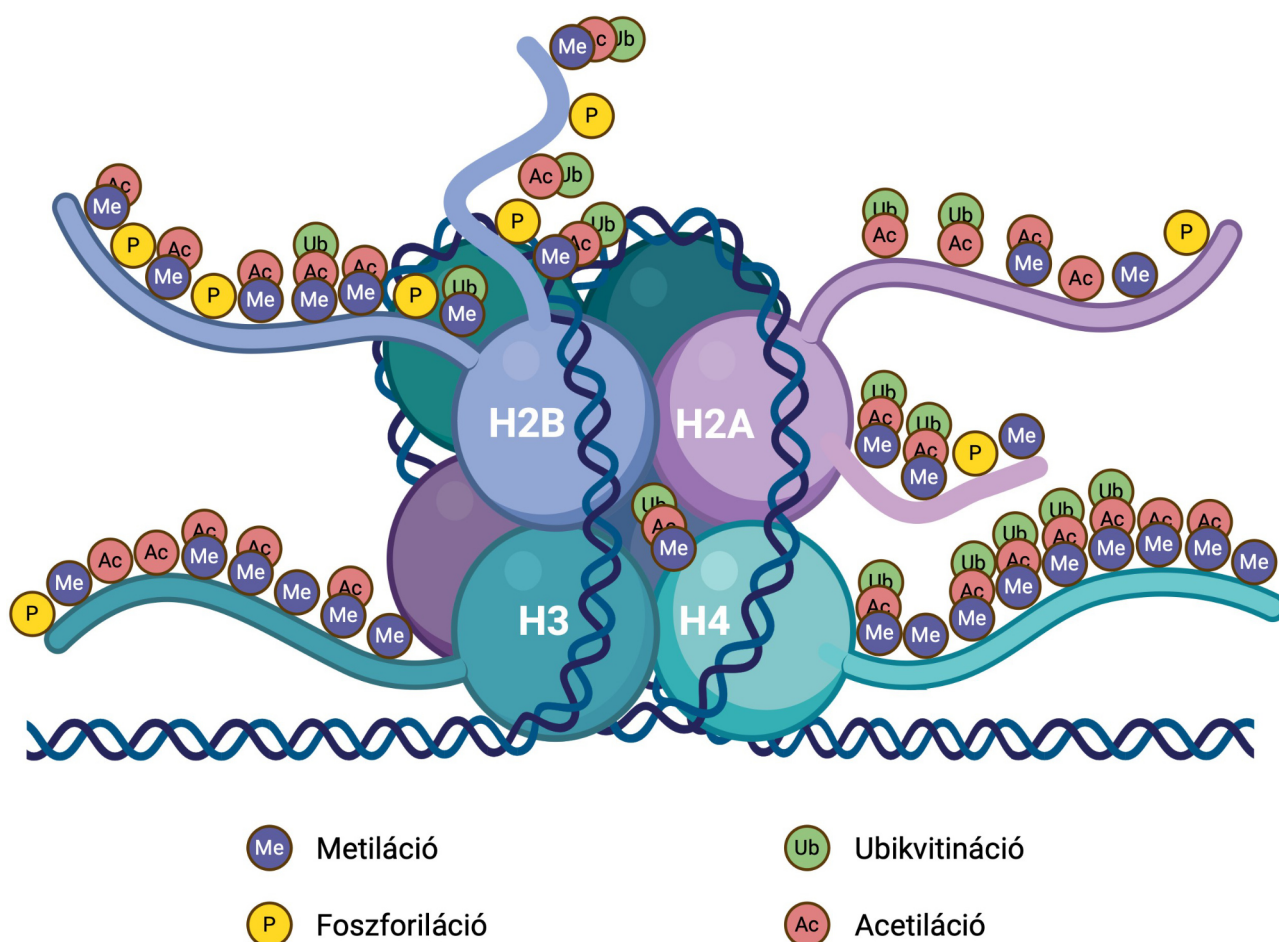
**Keywords:** Histone lysine methyltransferase, non-coding RNA, RNA binding, regulatory RNA network

### A hisztion metiltranszferázok RNS kötésének jelentősége

A génkifejeződés szabályozásának egyik fontos eleme a hisztion fehérjék másodlagos módosulatainak keresztül valósul meg. Ezek a poszttranszlációs módosítások magukban foglalják a foszforilációt, ubikvitinációt, acetilációt és metilációt; melyek komplex mintázata alkotja az úgynevezett „hisztion kódot” (1. ábra), és amely teljes genetikai programok kontrollálásáért felel [1]. A különböző módosítások határozzák meg bizonyos DNS régiók hozzáférhetőségét, így génexpressziós aktiválást és gátlást is kiválthatnak. Az egyes módosítások elvégzéséért és a mintázat olvasásáért egész fehérjecsaládok felelősek, melyeknek funkciója elengedhetetlen a sejtélettani folyamatok megfelelő működéséhez [2,3], ezért ezeket a fehérjéket évek óta intenzíven tanulmányozzák, és mind szerkezetükről, mind pedig molekuláris működésükről bőséges információval rendelkezünk [4–6].

Ennek ellenére továbbra sem ismert minden részlet a működésük szabályozásával kapcsolatban. Az egyik ilyen, viszonylag új felfedezés a hisztion módosító enzimek egy érdekes képességére világít rá, ez pedig a széleskörű RNS kötés [7–9]. Az utóbbi húsz évben számos olyan eredmény látott napvilágot, amely arra utal, hogy az RNS-ekkel kialakított interakciók kiemelt szerepet játszhatnak a hisztion módosítások szabályozásában, mivel több olyan hisztion módosító enzimet is leírtak, amelyek esetében az RNS kötés szükséges az enzim megfelelő irányításához és

működéséhez. Néhány esetben még az is felmerült, hogy maguk a hiszton módosító enzimek is részt vehetnek az RNS-ek feldolgozásában [8].



1. ábra. A lehetséges másodlagos módosítások mintázata a hiszton fehérjéken.

### A KMT2D enzimsalád tagjainak RNS kötése

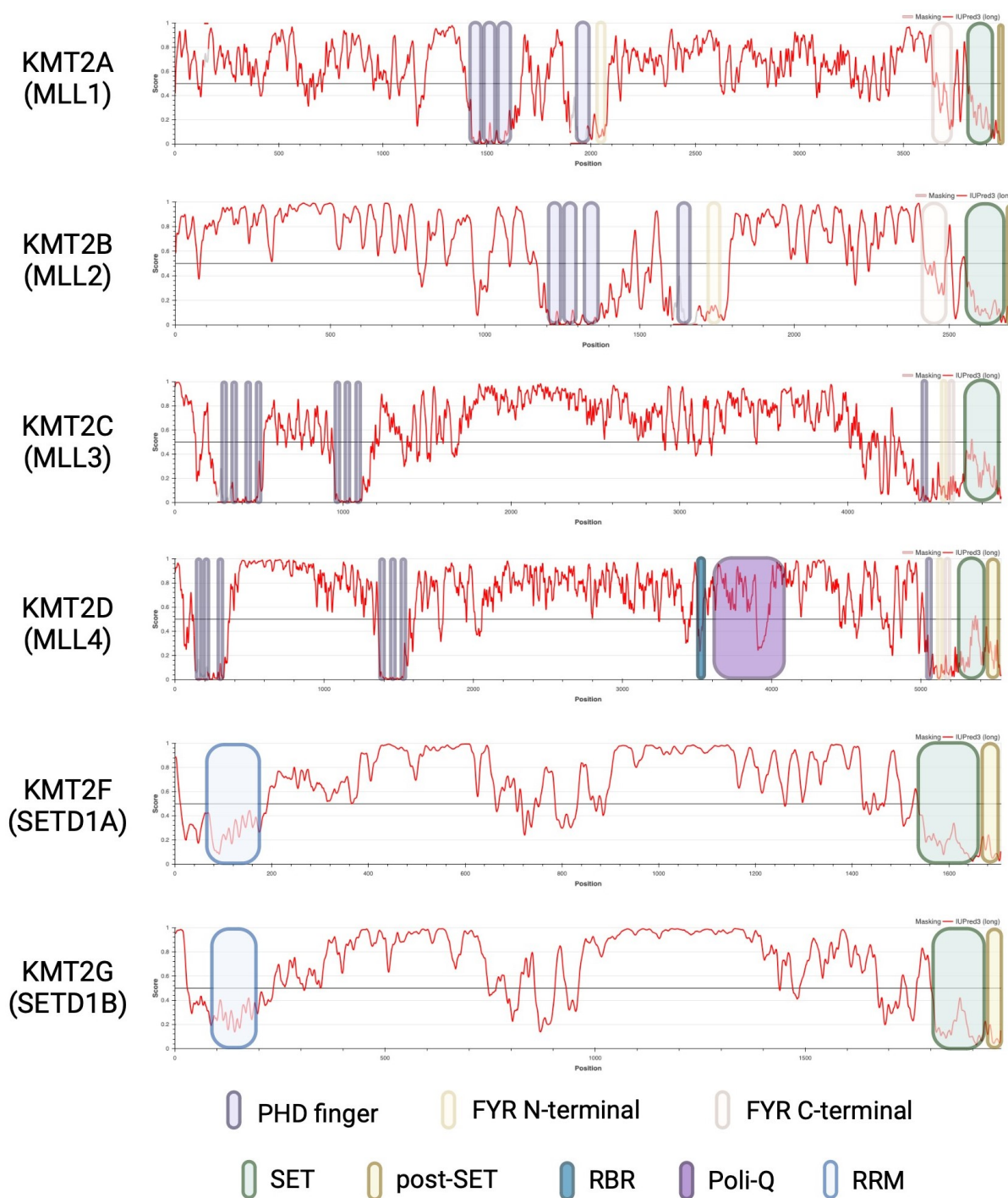
A Nem-kódoló Genom Kutatócsoportban 2016 óta foglalkozunk a hiszton lizin metiltransferáz (HKMT) enzimek RNS kötésének részleteivel. Első megfigyelésünk rámutatott, hogy a HKMTk, ellentétben a hiszton arginin metiltransferázokkal, jelentős hosszúságú, szerkezetileg és funkcionálisan nem jellemzett szakaszt tartalmaznak, melyek közül több is valószínűsíthetően RNS kötő funkcióval rendelkezik [10].

Kísérleti munkánk leginkább a KMT2 enzimsaládra koncentrált, melynek mindegyik tagja H3K4 metilációért felelős. A KMT2 család hat enzimatikusan aktív és egy enzimaktivással nem rendelkező tagból áll. Az aktív fehérjék közös jellemzője a C-terminálison található, metiltransferáz SET domén, ezen kívül csak kevés, elszórta található ismert szerkezeti elemet tartalmaznak (2. ábra). Hiszton metilációs aktivitás szempontjából az enzimek párosával azonos szerepet töltenek be, a KMT2A és B a promóter régiók trimetilációjáért felelősek [11], a KMT2C és D monometil transferázok [12], a SETD1A és B pedig globális di- és trimetilációs funkciót látnak el [13]. Fontos megjegyezni azonban, hogy mindegyik fehérje rendelkezik speciális funkciókkal is, ez abból is látszik, hogy nem képesek tökéletesen pótolni a párjuk hiányát, illetve deléciójuk eltérő rendellenességekhez vezet [14]. A jelenlegi konszenzus szerint ezek az egyedi



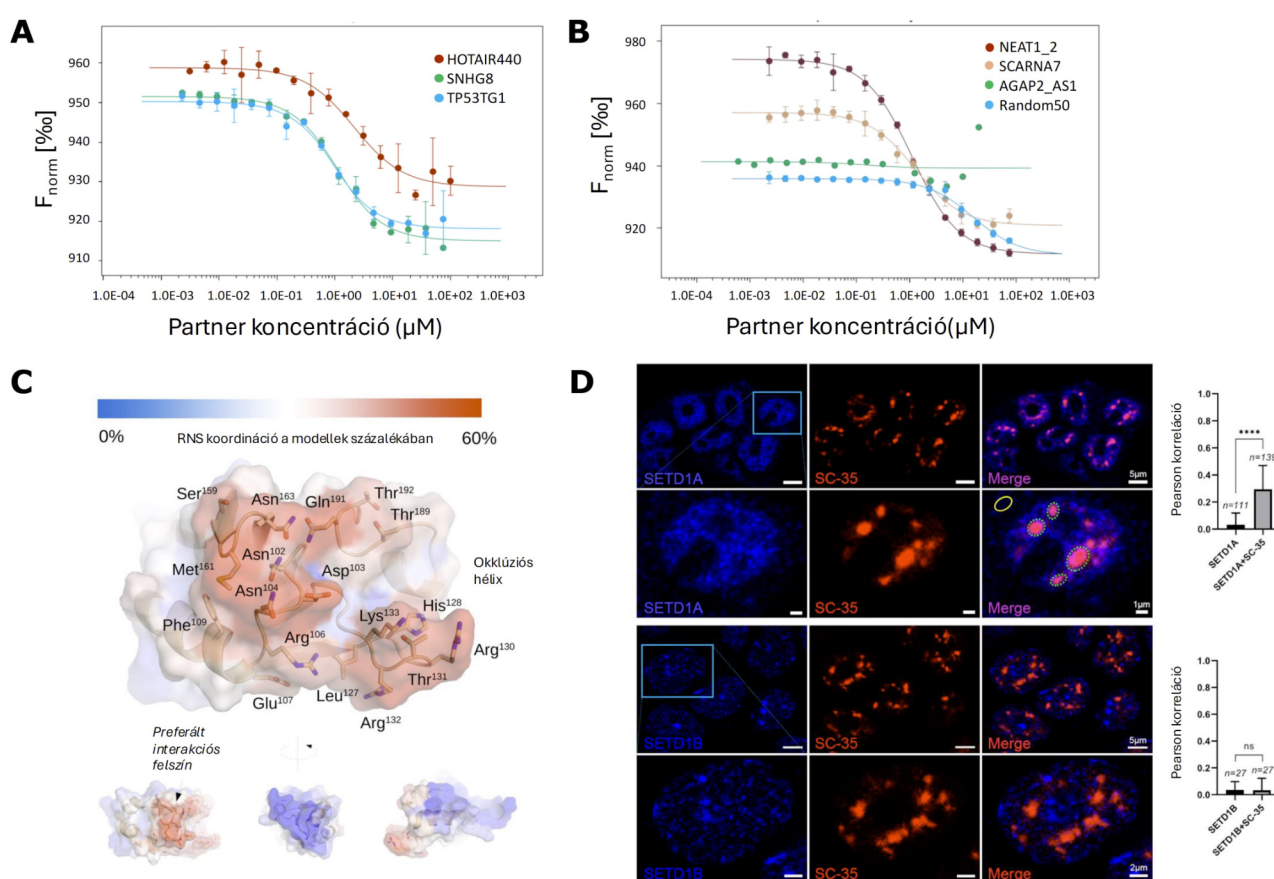
funkciók a fehérjék SET doménon kívüli szakaszainak tulajdoníthatók.

Irodalmi adatok több hiszton metiltransferáz esetében utalnak az RNS kötés képességére és ennek élettani jelentőségére [16], valamint saját vizsgálataink is valószínűsítették az RNS kötés jelenlétét ebben a fehérjecsaládban, ezért csoportunk célzott vizsgálatokba kezdett a KMT2D és a SETD1A, SETD1B fehérjék RNS kötésének jellemzésére. Érdekes módon, habár a SETD1A és B fehérjék rendelkeznek kanonikus RNS kötő doménnel (RRM domén), korábbi vizsgálatok nem irányultak ezen domének funkcionális tanulmányozására.



**2. ábra. A KMT2 fehérjecsalád enzimatikusan aktív tagjainak rendezetlensége és domén összetétele.** Az IUPred rendezetlenség prediktorral [15] jóslott rendezetlenség tendenciát a piros vonalak jelzik, a 0,5-ös határérték felett rendezetlennek tekinthető a fehérje. Az ismert funkciójú doméneket különböző színű kiemelések jelzik.

RMS immunprecipitációs kísérleteink eredménye igazolta, hogy a SETD1A számos RNS partnerrel lép kölcsönhatásba humán sejtekben, melyek között kódoló és nem-kódoló RNS-ek is megtalálhatók [17]. A szekvenálással azonosított RNS-ek kötését több RNS esetében célzottan, kvantitatív PCR technikával is megerősítettük és mikroszkálás termoforézis (MST) vizsgálatokkal kimutattuk, hogy az izolált RRM domén képes kötni az azonosított RNS-eket in vitro körülmények között. Ezek az eredmények arra is rávilágítottak, hogy az RRM domén önmagában limitált felismerési specificitással rendelkezik, mivel egy randomizált szekvenciájú, nem-specifikus RNS-t is képes megkötni (3.A és B ábra). Ez a megfigyelés arra utal, hogy a SETD1A egyéb régiói is részt vehetnek a fehérje RNS kötésének szabályozásában. Számítógépes modellezéssel sikerült azonosítanunk az RNS-kötő felszínt is az RRM domén szerkezetén (3.C ábra).

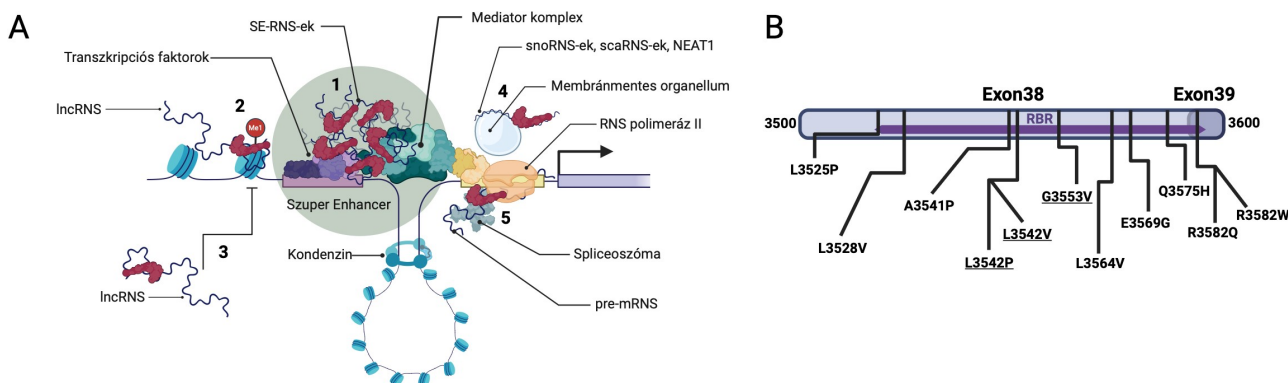


**3. ábra. A SETD1A RNS kötésének jellemzése. (A) és (B)** A SETD1A RRM doménjének interakciója különböző RNS-ekkel. Az A panelen többszörösen visszaigazolt sejten belüli RNS partnerek szerepelnek, a B panelen pedig a nem-specifikus RNS kontrol (Random50) mellett olyan RNS-ek vannak, amelyeket csak egyféle technikával azonosítottunk sejten belüli kötőpartnerként. **(C)** Molekula modellezési szimulációk segítségével azonosított RNS kötőfelszín a SETD1A RRM doménjén. A pirossal kiemelt felszín a legvalószínűbb RNS interakciós régió. **(D)** A SETD1A (felső panel) és SETD1B (alsó) panel kolokalizációja az SC-35 splicing faktoral. A korellációs koefficiens az oldalsó oszlop diagramok reprezentálják. \*\*\*\*:  $p < 0.05$ . Az ábra forrása: [17].

Hasonló kísérletek arra az eredményre vezettek, hogy a SETD1B RNS kötő képessége lényegesen gyengébb, mint amit a SETD1A esetében láttunk, mert sem sejtes környezetben, sem pedig in vitro nem sikerült számottevő RNS interakciót kimutatnunk. Ez azért is számít meglepőnek, mert az RRM domének szekvenciája és szerkezete is nagyfokú hasonlóságot mutat [18, 15]. Ugyanakkor a különbségek a két fehérje között a sejten belüli elhelyezkedésükben is megmutatkoznak, mivel a SETD1A nagyfokú kolokalizációt mutat az SC-35 splicing faktoral,

mely egyáltalán nem figyelhető meg a SETD1B esetében (3. D. ábra). Az SC-35 fehérje az RNS feldolgozás egyik fontos résztvevője, és a sejtmagi pettyek (nuclear speckle) egyik marker fehérjéje. Együttes előfordulása a SETD1 fehérjével arra utal, hogy a SETD1 részt vehet az RNS feldolgozásban. A megfigyelt eltérések a SETD1A és SETD1B között feltételezhetően azt jelentik, hogy a SETD1B hasonló aktivitással nem rendelkezik.

Ellentétben az előbb bemutatott metiltranszferázokkal, a KMT2D nem rendelkezik kanonikus RNS kötő régióval, azonban bioinformatikai analízisünk alapján több lehetséges RNS-kötő szakaszt is azonosítottunk [19] a szekvenciájában. Vizsgálataink igazolták a fehérje RNS kötését sejtes és in vitro környezetben is [20], és azonosítottunk egy kiemelt jelentőségű RNS kötő régiót (RBR - 2. ábra). Eredményeink alapján a KMT2D elsősorban az olyan génekről átíródó RNS-eket köti, amelyeknek kifejeződését hiszton metiltranszferázként szabályozza, és feltételezhető, hogy az RNS feldolgozásban is szerepe lehet. Az RNS kötés számos funkcionális következménnyel járhat, ezeket a 4.A ábra foglalja össze. A KMT2D-vel interakcióba lépő RNS-ek típusa utalhat a lehetséges következményekre: super-enhancer RNS-ek kötése segíthet a super-enhancer régiókba történő lokalizációban, az egyes hosszú nem-kódoló RNS-ek (lncRNS) kötése a hiszton metiláció közvetlen szabályozásában játszhat szerepet, a scaRNS-ek és snoRNS-ek irányíthatják a KMT2D lokalizációját különböző membránmentes organelumokba, a naszcens mRNS-ek és splicingban érintett nem-kódoló RNS-ek kötése pedig az RNS feldolgozásban játszott szerepét valószínűsítik.



**4. ábra. Az RNS kötés és az RNS kötő régió jelentősége a KMT2D fehérjében. (A)** Az RNS-kötés lehetséges jelentősége a KMT2D fehérje funkciójában. (1) A szuper-enhancer RNS-ek (SE-RNS) kötése elősegítheti a super-enhancer régiókba történő lokalizációt. (2) lncRNS-ek elősegíthetik a KMT2D megfelelő genomi lókuszekhez történő irányítását. (3) A KMT2D szervesztrálása az RNS kölcsönhatásokon keresztül, így szabályozva a hiszton metilációt. (4) sca- és snoRNS-ek kötése által a KMT2D membránmentes organelumokba történő irányítása (5) Részvétel az mRNS feldolgozásban a naszcens mRNS-ek kötésén keresztül. Az ábra forrása: [20]. **(B)** A BCAHH betegségben azonosított pontmutációk elhelyezkedése az RBR régióban. A korai letalitást okozó mutációk aláhúzással vannak kiemelve.

Az általunk azonosított RNS-kötő régió jelentőségét támasztja alá, hogy néhány évvel ezelőtt azonosítottak egy ritka genetikai betegséget, amelynek hátterében erre a régióra koncentrálnak pontmutációk állnak [21–23] (**4.B. ábra**). Jelenleg folyó kutatásaink segítségével szeretnénk felderíteni a mutációk hatását a KMT2D szerkezetére és funkciójára.

### Az endogén szabályozó RNS hálózatok szerepe rákos betegségekben

Az azonosított nem-kódoló RNS kölcsönhatások tanulmányozása vezetett el a csoport jelenleg kirajzolódó új kutatási irányához, a szabályozó RNS hálózatok feltérképezéséhez. Ezek a hálózatok lncRNS-ek, miRNS-ek és mRNS-ek interakcióján alapulnak, és jelentőségük az mRNS-



ek mennyiségének szabályozásában áll azáltal, hogy az mRNS-ek stabilitását szabályozó miRNS-eket az lncRNS-ek képesek nagy mennyiségben megkötni, így felszabadítják az mRNS-eket a gátlás alól. Ennek következtében a nagyszámú miRNS partnerrel rendelkező lncRNS-ek mennyiségének megváltozása jelentős hatással lehet a sejtéleti folyamatokra. Csoportunk legfrissebb kutatási témái ezen szabályozó RNS hálózatok azonosítására és igazolására koncentrálnak különböző rákos betegségekben. Transzkriptomikai elemzésekkel sikerült azonosítanunk olyan RNS hálózatokat, amelyek részt vesznek kolorektális karcinóma sejtek és mellrák sejtvonalak terápiás szerekre adott válaszainak szabályozásában. Egyszerűen azonosítani azonban nem elégséges a hálózatok központi elemeit, azokat igazolni is szükséges. Ennek módja, hogy a kiválasztott központi lncRNS-ek kifejeződését csendesítjük, majd megvizsgáljuk a hálózat által szabályozott mRNS-ek szintjében bekövetkező változásokat, valamint a sejtek viselkedését. Az így azonosított és igazolt lncRNS-ek a későbbiekben mind terápiás célpontként, mind pedig prognosztikus biomarkerként szolgálhatnak.



**5. ábra. A Nem-kódoló Genom Kutatócsoport tagjai.** Balról jobbra: Mevan Jacksi (PhD hallgató) Harem Muhammad Amin (PhD hallgató), Pancsa Rita (tudományos munkatárs), Tantos Ágnes (tudományos főmunkatárs, csoportvezető), Schád Eva (tudományos munkatárs, a bionifomatikai munkák vezetője), Rawan Abukhairan (PhD hallgató), Szabó Beáta (tudományos munkatárs, laborvezető).

### Köszönetnyilvánítás

A cikkben bemutatott munkákat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) OTKA 142851 és OTKA 125340 pályázatok keretében támogatta.

### Irodalomjegyzék

- [1] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*. 2001;293: 1074–1080.
- [2] Yun M, Wu J, Workman JL, Li B. Readers of histone modifications. *Cell Res*. 2011;21: 564–578.
- [3] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*. 2011;21: 381–395.

- [4] Xiao B, Jing C, Wilson JR, Walker PA, Vasisht N, Kelly G, et al. Structure and catalytic mechanism of the human histone methyltransferase SET7/9. *Nature*. 2003;421: 652–656.
- [5] Ciferri C, Lander GC, Maiolica A, Herzog F, Aebersold R, Nogales E. Molecular architecture of human polycomb repressive complex 2. *Elife*. 2012;1: e00005.
- [6] Marmorstein R. Structure of histone acetyltransferases. *J Mol Biol*. 2001;311: 433–444.
- [7] Bose DA, Donahue G, Reinberg D, Shiekhhattar R, Bonasio R, Berger SL. RNA Binding to CBP Stimulates Histone Acetylation and Transcription. *Cell*. 2017;168: 135–149.e22.
- [8] Luciano P, Jeon J, El-Kaoutari A, Challal D, Bonnet A, Barucco M, et al. Binding to RNA regulates Set1 function. *Cell Discov*. 2017;3: 17040.
- [9] Cifuentes-Rojas C, Hernandez AJ, Sarma K, Lee JT. Regulatory interactions between RNA and polycomb repressive complex 2. *Mol Cell*. 2014;55: 171–185.
- [10] Lazar T, Schad E, Szabo B, Horvath T, Meszaros A, Tompa P, et al. Intrinsic protein disorder in histone lysine methylation. *Biol Direct*. 2016;11: 30.
- [11] Del Rizzo PA, Trievel RC. Substrate and product specificities of SET domain methyltransferases. *Epigenetics*. 2011;6: 1059–1067.
- [12] Froimchuk E, Jang Y, Ge K. Histone H3 lysine 4 methyltransferase KMT2D. *Gene*. 2017;627: 337–342.
- [13] Herz H-M, Garruss A, Shilatifard A. SET for life: biochemical activities and biological functions of SET domain-containing proteins. *Trends Biochem Sci*. 2013;38: 621–639.
- [14] Sugeedha J, Gautam J, Tyagi S. SET1/MLL family of proteins: functions beyond histone methylation. *Epigenetics*. 2021;16: 469–487.
- [15] Erdős G, Pajkos M, Dosztányi Z. IUPred3: prediction of protein disorder enhanced with unambiguous experimental annotation and visualization of evolutionary conservation. *Nucleic Acids Res*. 2021;49: W297–W303.
- [16] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Rivea Morales D, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106: 11667–11672.
- [17] Amin HM, Szabo B, Abukhairan R, Zeke A, Kardos J, Schad E, et al. In Vivo and In Vitro Characterization of the RNA Binding Capacity of SETD1A (KMT2F). *Int J Mol Sci*. 2023;24. doi:10.3390/ijms242216032
- [18] Bao S, Xu C. Molecular insight into the SETD1A/B N-terminal region and its interaction with WDR82. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023;658: 136–140.
- [19] Szabó B, Murvai N, Abukhairan R, Schád É, Kardos J, Szeder B, et al. Disordered Regions of Mixed Lineage Leukemia 4 (MLL4) Protein Are Capable of RNA Binding. *Int J Mol Sci*. 2018;19. doi:10.3390/ijms19113478
- [20] Amin HM, Abukhairan R, Szabo B, Jacksi M, Varady G, Lozsa R, et al. KMT2D preferentially binds mRNAs of the genes it regulates, suggesting a role in RNA processing. *Protein Sci*. 2024;33: e4847.
- [21] Cuvertino S, Hartill V, Colyer A, Garner T, Nair N, Al-Gazali L, et al. A restricted spectrum of missense KMT2D variants cause a multiple malformations disorder distinct from Kabuki syndrome. *Genet Med*. 2020;22: 867–877.
- [22] Baldrige D, Spillmann RC, Wegner DJ, Wambach JA, White FV, Sisco K, et al. Phenotypic expansion of KMT2D-related disorder: Beyond Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182: 1053–1065.
- [23] Stadelmaier RT, Kenna MA, Barrett D, Mullen TE, Bodamer O, Agrawal PB, et al. Neuroimaging in Kabuki syndrome and another KMT2D-related disorder. *Am J Med Genet A*. 2021;185: 3770–3783.



# A gyógyszer-metabolizmust befolyásoló tényezők és a személyre szabott gyógyszeres terápia lehetőségei

**Fekete Ferenc**

ELTE, Biológia Doktori Iskola, Szerkezeti Biokémia Program  
HUN-REN TTK, Molekuláris Elettudományi Intézet,  
Metabolikus Gyógyszer-kölcsönhatások Kutatócsoport  
e-mail: [fekete.ferenc@ttk.hu](mailto:fekete.ferenc@ttk.hu)  
témavezető: Monostory Katalin

## Összefoglaló

Jelentős egyéni különbségeket figyeltünk meg szervdonorok májszövet mintáiban, illetve pszichiátriai betegekénél a gyógyszer-metabolizáló CYP1A2 és CYP2C9 aktivitás és mRNS expresszió mértékében. A CYP1A2 genetikai polimorfizmusainak szerepe a CYP1A2 enzimaktivitás kialakulásában ellentmondásos, ezért vizsgáltuk a CYP1A2 genetikai variánsainak (-3860G>A, -2467delT, -739T>G, -163C>A, 2159G>A) hatását a CYP1A2 aktivitásra és mRNS expresszióra, illetve olanzapin vérszintekre is. A fokozott indukálhatósággal összefüggésbe hozható -163C>A polimorfizmus dohányosokban fokozott CYP1A2 expressziót eredményezett, azonban egyik vizsgált CYP1A2 polimorfizmusnak sincs jelentős hatása a CYP1A2 aktivitásra és olanzapin vérszintekre. Ezzel ellentétben a CYP2C9 aktivitásban a CYP2C9\*2 és CYP2C9\*3 polimorfizmusok jelentős szerepe igazolódott. Továbbá szignifikáns összefüggést találtunk a CYP1A2 és CYP2C9 aktivitások és az mRNS szintek, illetve egyes nem-genetikai faktorok (pl. gyógyszeres terápia, krónikus alkoholfogyasztás, dohányzás) hatása között. A CYP1A2 expresszió, illetve az azzal összefüggésbe hozható dohányzás szoros korrelációt mutatott az olanzapin metabolizmussal pszichiátriai betegekben, amely jelentősen módosíthatja a terápiás hatás eléréséhez szükséges dózist. Eredményeink bemutatták, hogy a CYP aktivitást meghatározó faktorok feltárása, a genetikai és nem-genetikai faktorok együttes figyelembevétele információval szolgálhat a metabolizáló képességhez igazított farmakoterápia kialakításához.

**Kulcsszavak:** CYP1A2 és CYP2C9 aktivitás, CYP1A2 és CYP2C9 genetikai polimorfizmus, nem-genetikai tényezők, olanzapin

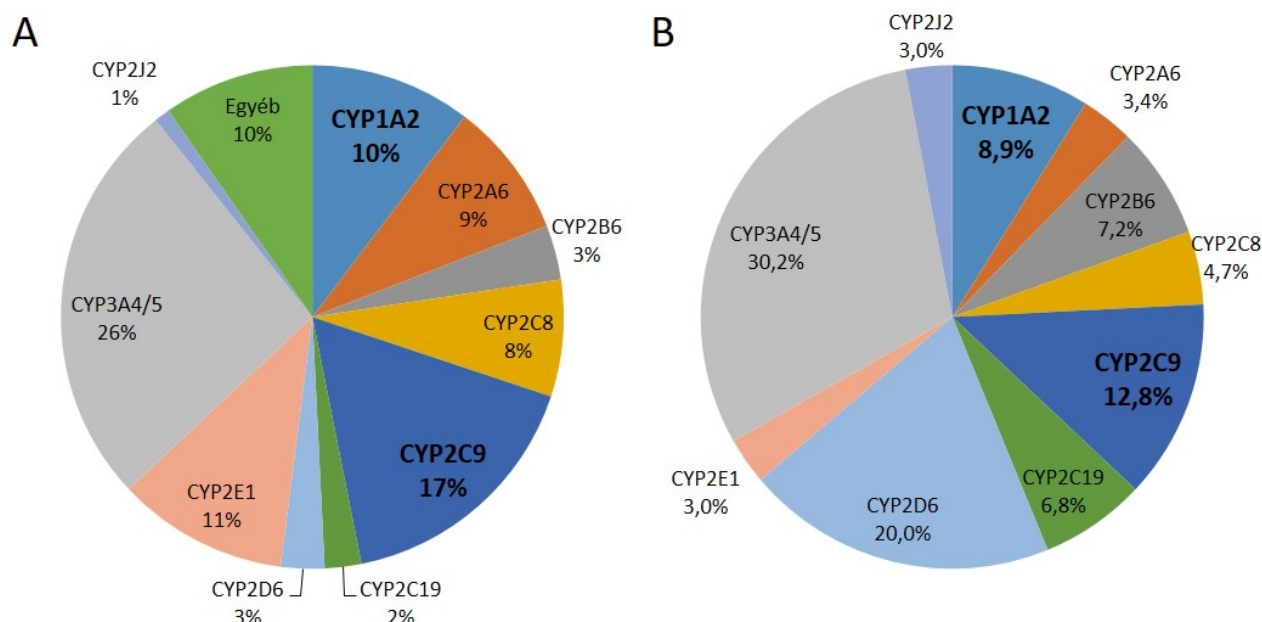
## Summary

Significant inter-individual differences in drug-metabolizing CYP1A2 and CYP2C9 activities and expression were observed in liver tissue samples of organ donors as well as in psychiatric patients. The contribution of CYP1A2 genetic polymorphisms to CYP1A2 enzyme activity is controversial; therefore, we aimed to investigate the effect of CYP1A2 single nucleotide polymorphisms (-3860G>A, -2467delT, -739T>G, -163C>A, 2159G>A) on CYP1A2 activity and mRNA expression as well as on olanzapine blood concentrations. The -163C>A polymorphism was demonstrated to be associated with increased CYP1A2 expression in smokers, but none of the tested CYP1A2 polymorphisms had a significant effect either on CYP1A2 activity or on olanzapine plasma concentration. Significant contribution of CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 polymorphisms to the CYP2C9 activity was confirmed. Furthermore, significant correlation was observed between CYP1A2 and CYP2C9 activities and mRNA levels as well as between the CYP activities/expression and some non-genetic factors (e.g., medication, chronic alcohol consumption, smoking). We have clearly demonstrated that CYP1A2 expression and smoking showed a strong correlation with olanzapine plasma concentrations in psychiatric patients modifying the dose required for therapeutic effect. These results demonstrated that considering both genetic and non-genetic factors can contribute to personalized pharmacotherapy adjusted to the patients' drug-metabolizing ability.

**Keywords:** CYP1A2 and CYP2C9 activity, CYP1A2 and CYP2C9 polymorphisms, non-genetic factors, olanzapine

A gyógyszerhatásban megfigyelhető egyének közötti eltérések jelentős mértékben a gyógyszer-metabolizmusban megmutatkozó egyéni különbségekre vezethetők vissza. A legnagyobb mennyiségben főként a májban expresszálandó citokróm P450 (CYP) enzimek fő szereppel bírnak a klinikumban használt hatóanyagok többségének oxidatív metabolizmusában. A humán genom

57 különböző funkcióképes CYP enzimet kódol, melyeket 18 családra és 44 alcsaládra oszthatjuk fel, a gyógyszer-metabolizmusban azonban csak a CYP1, CYP2 és CYP3 család enzimei meghatározók [1]. Relatív mennyiségük alapján a CYP1A2 és a CYP2C9 a legnagyobb mennyiségben megtalálható CYP enzimek közé tartoznak a májban, amelyeknek a gyógyszer-metabolizmusban is jelentős szerep jut (1. ábra).



1. ábra. (A) A gyógyszer-metabolizáló CYP enzimek relatív mennyisége a májban. (B) A CYP enzimek relatív szerepe a gyógyszer-metabolizmusban (Zanger, 2013 nyomán).

A **CYP1A2** számos, klinikumban használt gyógyszer (pl. olanzapin, klozapin, duloxetin, lidokain, teofillin, koffein, takrin) és endogén molekula (pl. retinoidok, 17 $\beta$ -ösztradiol, ösztrogén, melatonin, uroporfirinogén és arachidonsav) metabolizmusát katalizálja [2,3]. A **CYP1A2**-re nagyfokú genetikai polimorfizmus jellemző. Számos SNP-t (single nucleotide polymorphism) azonosítottak, amelyek kapcsolatosan fordulhatnak elő [pl. -163C>A (rs762551), -3860G>A (rs2069514), -2467delT (rs35694136), -739T>G (rs2069526) és 2159G>A (rs2472304)] (1. táblázat), ezért egy adott SNP eltérő enzimaktivitást eredményező haplotípusokban is megjelenhet. Az egyik legintenzívebben kutatott **CYP1A2** SNP az 1. intronban előforduló -163C>A, a gén fokozott indukálhatóságával hozható összefüggésbe, melyet dohányos, illetve **CYP1A2** indukáló hatású omeprazollal kezelt egyéneknél figyeltek meg, azonban a -163C>A SNP **CYP1A2** aktivitást fokozó szerepéről ellentmondásos eredmények találhatók a szakirodalomban [4–10].

A **CYP2C9** többek között véralvadástgátlók (*S*-acenokumarol, *S*-varfarin), antiepileptikumok (fenitoin, valproát), nem szteroid gyulladáscsökkentők (diklofenák, ibuprofén, flurbiprofén, celekoxib, valdekoxib), szulfonilurea antidiabetikumok (tolbutamid, gliburid), diuretikumok (torzemid, szulfinpirazon) és vérnyomáscsökkentők (lozartán, ibezartán) metabolizmusában vesz részt [15–17]. A leggyakoribb, funkciócsökkenéssel összefüggésbe hozható **CYP2C9** allélvariánsok a **CYP2C9\*2** és a **CYP2C9\*3**, bár gyakoriságuk populációnként jelentősen eltérő (2. táblázat) [1,15]. A **CYP2C9\*2** allél esetében a 3-as exonban 3608C>T (rs1799853) tranzíció történt, ami egy aminosavcsere (Arg144Cys) eredményez. Az aminosavcsere negatív hatással

van az enzim és a NADPH-ciktokróom P450-reduktáz interakciójára [18,19]. A *CYP2C9\*3* allélnál a 7. exonban bekövetkezett 42614A>C (rs1057910) nukleotidcsere Ile359Leu aminosavcserét eredményez a fehérje aktív helyén, amely a katalitikus reakció mellett a szubsztrát felismerésére van hatással [19,20]. Az aminosavcsere a  $K_m$  és a maximális enzimaktivitás ( $V_{max}$ ) növekedéséhez vezet szubsztrátfüggő módon [21,22].

**1. táblázat. A kaukázusi populációban leggyakrabban előforduló CYP1A2 allélok.**

SNP/haplotípus	Enzimaktivitás	Allélgyakoriság a kaukázusi populációban (%) <sup>[5,11-14]</sup>
-3860G>A	↓	1-4
-2467delT	↓	3,4-11
-739T>G	?	0,4-6
-163C>A	↑	30-57
-3860G>A; -2467delT; -163C>A; 5347T>C	?	0,8
-163C>A; 2159G>A	?	54,8
-2467delT; -163C>A	?	12,3
-3113A>G; -2467delT; -739T>G; - 163C>A	?	2,1

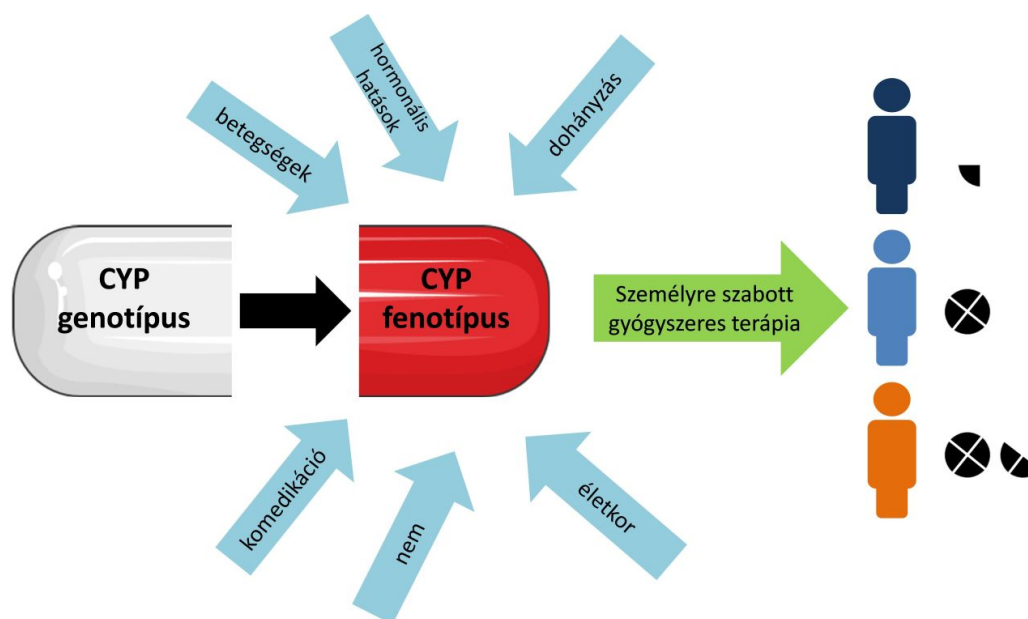
A CYP aktivitások becslésekor azonban gyakran nem elégséges a genetikai információkra hagyatkoznunk, ismernünk kell azokat a külső és belső tényezőket is, amelyek ugyancsak hatással lehetnek az aktivitásra az enzim expressziójának szabályozásán vagy az enzim gátlásán keresztül (2. ábra). A gyógyszer-metabolizáló képességre ható nem-genetikai faktorokat (például életkor, nem, gyógyszer-interakciók, dohányzás, alkoholfogyasztás) összefoglaló néven fenokonverziós faktoroknak nevezzük [23].

**2. táblázat. A kaukázusi populációban gyakori CYP2C9 allélok.**

Allél	SNP	Enzimaktivitás	Allélgyakoriság a kaukázusi populációban (%) <sup>[1]</sup>
<i>CYP2C9*2</i>	3608C>T	↓	8-19
<i>CYP2C9*3</i>	42614A>C	↓	3-16

Kutatómunkánk során vizsgáltuk az egyes *CYP1A2* és *CYP2C9* polimorfizmusok hatását a *CYP1A2* és *CYP2C9* expresszióra és aktivitásra is magyarországi májszövet-donorok (N=168) mikroszóma preparátumain. Az *in vitro* tapasztalatokat felhasználtuk a *CYP1A2*-szubsztrát olanzapin vérszintjét befolyásoló tényezők elemzése során is pszichiátriai betegek bevonásával

(N=139). Az olanzapin a szkizofrénia kezelésére használt antipszichotikum, melynek oxidatív metabolizmusát főként a CYP1A2, kisebb részben a CYP2D6 enzim katalizálja [24]. A kutatásunk célja, hogy a genetikai információk mellett a CYP aktivitást meghatározó nem-genetikai, fenokonverziós faktorokat (életkor, nem, CYP induktor/inhibitor terápia, krónikus alkoholfogyasztás, amoxicillin+klavulánsav terápia, dohányzás) is bevonva az értékelésbe pontosabb becslést adjunk az egyéni gyógyszer-metabolizáló képességre, amely nagyban hozzájárulhat a megfelelő dozírozáshoz és a biztonságos, személyre szabott gyógyszeres terápia kialakításához.



**2. ábra.** Az egyéni gyógyszer-metabolizáló képességet befolyásoló tényezők.

A CYP aktivitás-eloszlások kvartilis értékei alapján a szervdonorokat gyenge, átlagos (magas és alacsony) és extenzív metabolizáló fenotípus kategóriákba soroltuk. A genetikai (*CYP1A2* SNP-k vagy haplotípusok) és nem-genetikai faktorok (nem, életkor, amoxicillin+klavulánsav kezelés, krónikus alkoholfogyasztás) együttes hatását a *CYP1A2* aktivitásra és mRNS expresszióra többszörös lineáris regresszió-analízissel is vizsgáltuk (3. táblázat). A *CYP1A2* szelektív fenacetin *O*-dealkiláz aktivitás szignifikáns összefüggést mutatott a -2467delT mutációval ( $P=0,011$ ), az életkorral ( $P=0,027$ ), illetve a krónikus alkoholfogyasztással ( $P<0,001$ ). A *CYP1A2* SNP adatokból meghatározott *CYP1A2* haplotípusokkal készült modell alapján szignifikáns összefüggést találtunk a *CYP1A2* aktivitás és a -3860G/ -2467delT/ -739T/ -163A/ 2159G haplotípus ( $P=0,004$ ), az életkor ( $P=0,024$ ) és a *CYP1A2* aktivitást csökkentő nem-genetikai faktorok (krónikus alkoholfogyasztás, amoxicillin+klavulánsav kezelés) ( $P<0,001$ ) között. Továbbá a májban mérhető *CYP1A2* mRNS szint szignifikáns összefüggést mutatott a -2467delT ( $P=0,011$ ) SNP-vel, az amoxicillin+klavulánsav kezeléssel ( $P=0,050$ ) és a krónikus alkoholfogyasztással ( $P=0,004$ ), viszont az életkorral nem találtunk összefüggést ( $P=0,128$ ). A *CYP1A2* haplotípusokkal elvégzett többszörös lineáris regressziós modellben a *CYP1A2* mRNS szint szignifikáns összefüggést mutatott a -3860A/ -2467delT/ -739T/ -163A/ 2159G és -3860G/ -2467delT/ -739T/ -163A/ 2159G haplotípusokkal ( $P=0,019$  és  $P=0,009$ ). Továbbá a *CYP1A2* aktivitást csökkentő nem-genetikai faktorok a *CYP1A2* expresszió csökkenését is eredményezték ( $P=0,002$ ).

Olanzapinnal kezelt pszichiátriai betegeknek kialakuló **olanzapin** plazmakoncentrációt befolyásoló kulcstényezők relatív szerepét a PCA (főkomponens analízis) és PLS (parciális legkisebb négyzetek) modell alkalmazásával vizsgáltuk. A *CYP1A2* haplotípusok, illetve a *CYP2D6* genotípus alapján meghatározott fenotípusok egyikének sem volt jelentős hatása a betegek dózis/testtömeggel normalizált olanzapin plazmakoncentrációjára, azonban az olanzapin szintek szignifikáns összefüggést mutattak a dohányzással és a leukocita *CYP1A2* mRNS szint alapján prediktált *CYP1A2* fenotípussal. Az olanzapin plazmakoncentráció becslésére felállított PLS-modellben meghatározó független változóként szerepelt a testtömeggel normalizált napi olanzapin dózis, a *CYP1A2* expresszió, dohányzás:

$$cc_{\text{olanzapin}} = (3,187 + CYP1A2 + 12,08 \times D + S)^2$$

ahol a „ $cc_{\text{olanzapin}}$ ” a becsült olanzapin plazmakoncentráció (ng/mL), a „CYP1A2” -0,989 a normál/magas *CYP1A2* expresszálók esetén vagy 0,989 az alacsony *CYP1A2* expresszálók esetén, a „D” az olanzapin napi dózisa (mg/kg), az „S” -0,273 a dohányosoknál vagy 0,273 a nemdohányzó betegeknek. A becsült és a mért olanzapin vérszint értékek jó egyezést mutattak (3. ábra).

**3. táblázat. A *CYP1A2* aktivitást (fenacetin O-dealkilációt) és *CYP1A2* mRNS expressziót befolyásoló genetikai és nem-genetikai tényezők multivariancia analízise szervdonorok májszövet mintáin.**

Modell	CYP1A2 aktivitás				CYP1A2 mRNS expresszió		
	Koefficiens B (SE)	Koefficiens $\beta$	P érték	Koefficiens B (SE)	Koefficiens $\beta$	P érték	
SNP-k, nem-genetikai tényezők	Konstans	124,92 (54,99)		0,025	0,125 (0,052)		0,017
	-3860G>A (rs2069514)	-87,27 (119,26)	-0,077	0,466	0,014 (0,086)	0,021	0,867
	-163C>A (rs762551)	-2,77 (136,61)	-0,005	0,984	-0,034 (0,098)	-0,070	0,728
	-2467delT (rs35694136)	212,01 (81,90)	0,312	<b>0,011</b>	0,164 (0,063)	0,385	<b>0,011</b>
	-739T>G (rs2069526)	-288,73 (218,63)	-0,128	0,189	-0,130 (0,100)	-0,154	0,198
	2159G>A (rs2472304)	70,81 (127,58)	0,130	0,580	0,084 (0,088)	0,194	0,341
	Nem	-8,02 (34,82)	-0,020	0,818	-0,023 (0,040)	-0,066	0,569
	Életkor	78,69 (35,06)	0,191	<b>0,027</b>	0,058 (0,038)	0,166	0,128
	Amoxicillin+klavulánsav terápia	-133,89 (74,94)	-0,154	0,077	-0,161 (0,081)	-0,213	<b>0,050</b>
	Krónikus alkoholfogyasztás	-170,67 (50,01)	-0,292	<b>&lt;0,001</b>	-0,146 (0,049)	-0,338	<b>0,004</b>
Haplotípusok, nem-genetikai tényezők	Konstans	124,12 (51,83)		0,018	0,119 (0,046)		0,011
	<b>-3860A/-2467delT/-739T/-163A/2159G</b>	127,91 (95,67)	0,112	0,184	0,166 (0,069)	0,238	<b>0,019</b>
	-3860G/-2467T/-739T/-163A/2159A	68,27 (46,56)	0,125	0,145	0,057 (0,044)	0,132	0,199
	-3860G/ <b>-2467delT/-739T/-163A/2159G</b>	211,41 (72,86)	0,243	<b>0,004</b>	0,154 (0,058)	0,267	<b>0,009</b>
	-3860G/ <b>-2467delT/-739G/-163A/2159G</b>	-79,18 (190,15)	-0,035	0,678	0,027 (0,082)	0,032	0,743
	Nem	-7,59 (34,35)	-0,019	0,825	-0,021 (0,039)	-0,060	0,592
	Életkor	79,19 (34,76)	0,193	<b>0,024</b>	0,057 (0,037)	0,163	0,127
CYP aktivitást csökkentő faktorok	-160,33 (43,82)	-0,316	<b>&lt;0,001</b>	-0,149 (0,045)	-0,375	<b>0,002</b>	

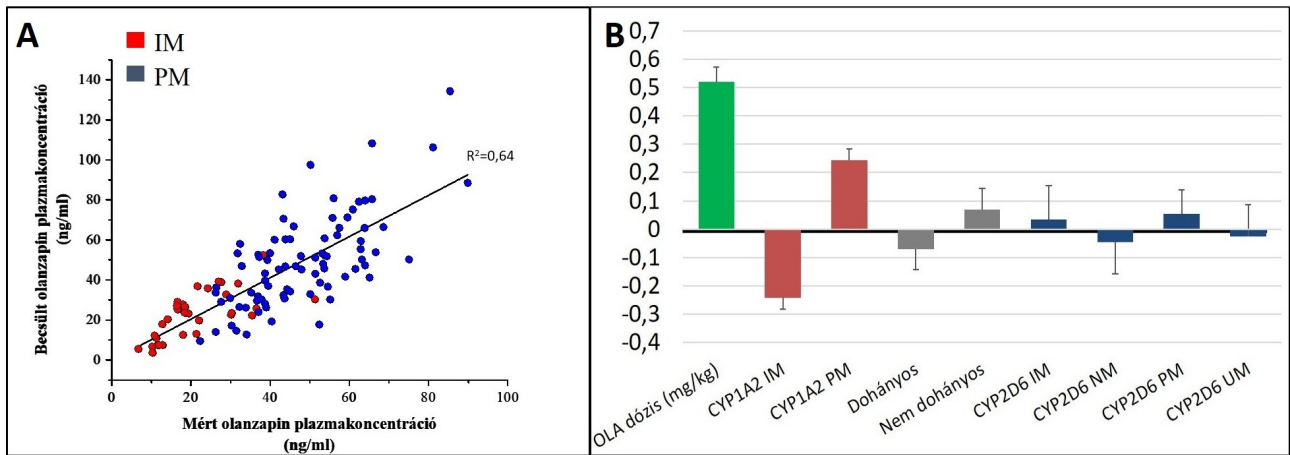
A haplotípust alkotó SNP, illetve a szignifikáns P értékek vastagítottan jelöltek.

A *CYP2C9* esetében szignifikáns különbségeket figyeltünk meg a máj tolbutamid 4'-hidroxiláz aktivitásában az egyes genotípus csoportok között. A *CYP2C9* genotípuson alapuló fenotípus-becslés azonban nem volt teljes összhangban a máj tolbutamid 4'-hidroxiláz aktivitása alapján megállapított fenotípus kategóriákkal, ezért a nem-genetikai fenokonverziós faktorok hatását is vizsgáltuk a *CYP2C9* aktivitásra.

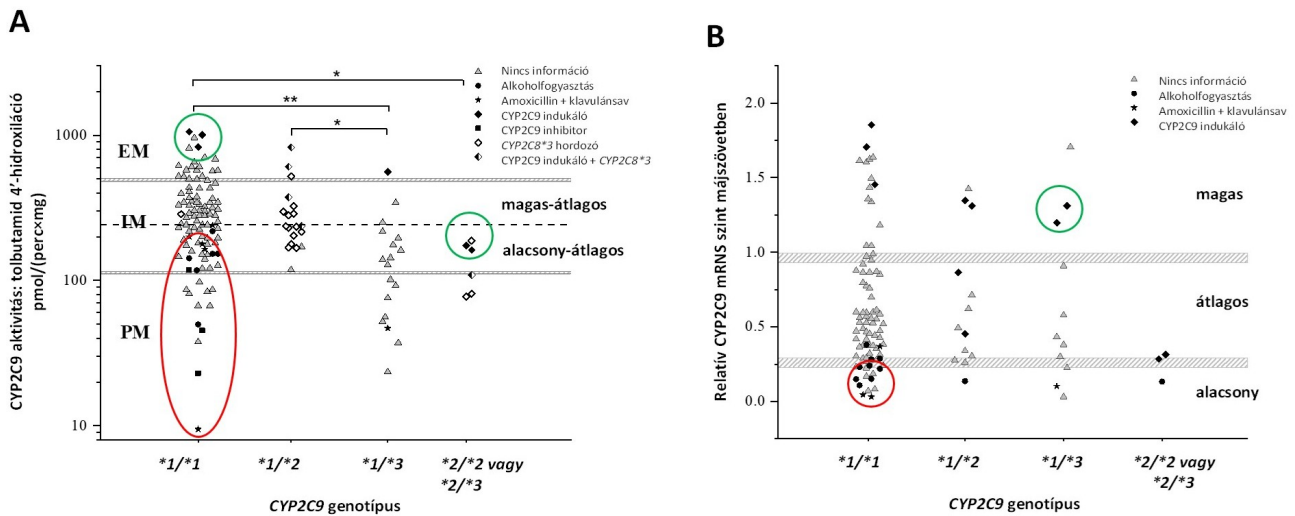
Figyelembe vettük a *CYP2C9* induktorok (dexametazon, metilprednizolon, midazolam) és a *CYP2C9* enzimgátlók (amlodipin, tamoxifen), valamint az olyan nem-genetikai tényezők hatását is, mint a krónikus alkoholfogyasztás és az amoxicillin+klavulánsav terápia, amelyek növelhetik vagy csökkenthetik a *CYP2C9* expresszióját.



Szakirodalmi adatok alapján a CYP2C8 is részt vehet a tolbutamid metabolizmusában, ezért a funkciósökkenéssel összefüggésbe hozható, és a CYP2C9\*2 allállal kapcsoltságban álló CYP2C8\*3 allél hatását is vizsgáltuk. A kórtörténetükben CYP2C9 aktivitást csökkentő faktorokkal rendelkező donorok aránya szignifikáns különbséget mutatott az alacsony-átlagos/gyenge metabolizálók és a magas-átlagos/extenzív metabolizálók között (4. ábra).



**3. ábra. Pszichiátriai betegek olanzapin plazmakoncentrációját meghatározó tényezők a parciális legkisebb négyzetek (PLS) modellje alapján.** (A) A PLS modell alapján becsült olanzapin koncentrációk és a betegekénél mért koncentrációk közti összefüggés. (B) Főkomponens analízis az olanzapin testtömeggel normalizált napi dóziséval, CYP1A2 expresszióval, dohányzással és genotípus alapú CYP2D6 fenotípus független változókkal. PM-gyenge metabolizáló, IM-átlagos metabolizáló, NM-normál metabolizáló, UM-ultragyors metabolizáló.



**4. ábra. A máj CYP2C9 aktivitása (tolbutamid 4'-hidroxiláció) (A) és CYP2C9 expressziója (B) különböző CYP2C9 genotípusú szervdonorokban.** A CYP2C8\*3 allél, illetve a donorok kórtörténetében jelzett nem-genetikai faktorok (CYP2C9 indukáló és inhibitor hatóanyag kezelés, amoxicillin+klavulánsav terápia, krónikus alkoholfogyasztás) piktogrammal jelöltek az ábrán. A CYP2C9 aktivitás medián értéke (szaggatott vonal) a magas-átlagos és az alacsony-átlagos metabolizálók közötti cutoff értéket jelzi. PM-gyenge metabolizáló; IM-átlagos metabolizáló; EM-extenzív metabolizáló; alacsony-alacsony expresszió; átlagos-átlagos expresszió; magas-magas expresszió. \*  $P<0,05$ ; \*\*  $P<0,001$

Eredményeinket összefoglalva tehát jelentős egyéni különbségeket figyeltünk meg a szervdonorok májszövet mintáiban és pszichiátriai betegekben a CYP1A2 és CYP2C9 aktivitásokban és mRNS szintekben, melyek genetikai és nem-genetikai okokra vezethetők vissza. Egyik vizsgált CYP1A2 polimorfizmusnak sincs jelentős hatása a CYP1A2 aktivitásra és az olanzapin vérszintekre. Ezzel ellentétben a CYP2C9 aktivitás meghatározásában a CYP2C9\*2 és

CYP2C9\*3 polimorfizmusok jelentős szerepe igazolódott. Szignifikáns összefüggést találtunk bizonyos nem-genetikai faktorok és a CYP1A2 és CYP2C9 aktivitások, illetve a májban és leukocitákban mérhető mRNS szintek között. A CYP2C9 specifikus induktor/inhibitor hatóanyagok, a CYP1A2 expressziót indukáló dohányzás, illetve a májkárosító hatású alkoholfogyasztás és amoxicillin+klavulánsav jelentős hatással lehetnek a CYP aktivitásokra, ezáltal a CYP-szubsztrát hatóanyagok kinetikájára is. A CYP1A2 expresszió, illetve az azzal összefüggésbe hozható dohányzás szoros korrelációt mutatott az olanzapin metabolizmussal pszichiátriai betegekben. A CYP aktivitást meghatározó faktorok feltárása hozzájárulhat a metabolizáló képességhez igazított farmakoterápia kialakításához, amellyel elkerülhetők a nem megfelelő dozírozás következtében fellépő káros mellékhatások vagy a terápiás hatás elmaradása.

#### A disszertáció alapját képező publikációk:

- Fekete F, Mangó K, Déri M, Incze E, Minus A & Monostory K (2021) Impact of genetic and non-genetic factors on hepatic CYP2C9 expression and activity in Hungarian subjects. *Sci Rep* **11**, 17081.
- Fekete F, Mangó K, Minus A, Tóth K & Monostory K (2022) CYP1A2 mRNA expression rather than genetic variants indicate hepatic CYP1A2 activity. *Pharmaceutics* **14**, 532.
- Fekete F, Menus Á, Tóth K, Kiss ÁF, Minus A, Sirok D, Belič A, Póti Á, Csukly G & Monostory K (2023) CYP1A2 expression rather than genotype is associated with olanzapine concentration in psychiatric patients. *Sci Rep* **13**, 1–13.

#### Irodalomjegyzék

- [1] Zanger UM & Schwab M (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* **138**, 103–141.
- [2] Wang B & Zhou S-F (2009) Synthetic and natural compounds that interact with human cytochrome P450 1A2 and implications in drug development. *Curr Med Chem* **16**, 4066–4218.
- [3] Zhou S-F, Yang L-P, Wei M, Duan W & Chan E (2009) Insights into the structure, function, and regulation of human cytochrome P450 1A2. *Curr Drug Metab* **10**, 713–729.
- [4] Dobrinás M, Cornuz J, Oneda B, Kohler Serra M, Puhl M & Eap CB (2011) Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clin Pharmacol Ther* **90**, 117–125.
- [5] Ghotbi R, Christensen M, Roh H-K, Ingelman-Sundberg M, Aklillu E & Bertilsson L (2007) Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol* **63**, 537–546.
- [6] Han X-M, Ouyang D-S, Chen X-P, Shu Y, Jiang C-H, Tan Z-R & Zhou H-H (2002) Inducibility of CYP1A2 by omeprazole in vivo related to the genetic polymorphism of CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol* **54**, 540–543.
- [7] Kootstra-Ros JE, Smallegoor W & van der Weide J (2005) The cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphisms \*1F and \*1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med* **42**, 216–219.
- [8] Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H & Steimer W (2010) Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2\*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J* **10**, 20–29.
- [9] Na Takuathung M, Hanprasertpong N, Teekachunhatean S & Koonrungsesomboon N (2019) Impact of CYP1A2 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* **139**, 15–25.
- [10] Sachse C, Brockmüller J, Bauer S & Roots I (1999) Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* **47**, 445–449.
- [11] Chevalier D, Cauffiez C, Allorge D, Lo-Guidice JM, Lhermitte M, Lafitte JJ & Broly F (2001) Five novel natural allelic variants - 951A>C, 1042G>A (D348N), 1156A>T (I386F), 1217G>A (C406Y) and 1291C>T (C431Y) - of the human CYP1A2 gene in a French Caucasian population. *Hum Mutat* **17**, 355.
- [12] Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S & Aklillu E (2010) Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* **66**, 697–703.
- [13] Perera V, Gross AS & McLachlan AJ (2012) Influence of environmental and genetic factors on CYP1A2 activity in

- individuals of South Asian and European ancestry. *Clin Pharmacol Ther* **92**, 511–519.
- [14] Perera V, Gross AS, M Polasek T, Qin Y, Rao G, Forrest A, Xu J & McLachlan AJ (2013) Considering CYP1A2 phenotype and genotype for optimizing the dose of olanzapine in the management of schizophrenia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **9**, 1115–1137.
- [15] Daly AK, Rettie AE, Fowler DM & Miners JO (2018) Pharmacogenomics of CYP2C9: functional and clinical considerations. *J Pers Med* **8**, 1–31.
- [16] Miners JO & Birkett DJ (1998) Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* **45**, 525–38.
- [17] Zhou S-F, Zhou Z-W, Yang L-P & Cai J-P (2009) Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Curr Med Chem* **16**, 3480–3675.
- [18] Crespi CL & Miller VP (1997) The R144C change in the CYP2C9\*2 allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH:cytochrome P450 oxidoreductase. *Pharmacogenetics* **7**, 203–10.
- [19] Wei L, Locuson CW & Tracy TS (2007) Polymorphic variants of CYP2C9: mechanisms involved in reduced catalytic activity. *Mol Pharmacol* **72**, 1280–8.
- [20] Sano E, Li W, Yuki H, Liu X, Furihata T, Kobayashi K, Chiba K, Neya S & Hoshino T (2010) Mechanism of the decrease in catalytic activity of human cytochrome P450 2C9 polymorphic variants investigated by computational analysis. *J Comput Chem* **31**, 2746–58.
- [21] Kirchheiner J, Tshauridu M, Jabrane W, Roots I & Brockmüller J (2004) The CYP2C9 polymorphism: from enzyme kinetics to clinical dose recommendations. *Per Med* **1**, 63–84.
- [22] Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K, Yasumori T, Hosakawa M & Chiba K (2000) CYP2C9 Ile359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics* **10**, 95–104.
- [23] Shah RR & Smith RL (2015) Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol* **79**, 222–240.
- [24] Ring BJ, Catlow J, Lindsay TJ, Gillespie T, Roskos LK, Cerimele BJ, Swanson SP, Hamman MA & Wrighton SA (1996) Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pharmacol Exp Ther* **276**, 658–666.
- [25] Fekete F, Mangó K, Déri M, Incze E, Minus A & Monostory K (2021) Impact of genetic and non-genetic factors on hepatic CYP2C9 expression and activity in Hungarian subjects. *Sci Rep* **11**, 17081.
- [26] Fekete F, Mangó K, Minus A, Tóth K & Monostory K (2022) CYP1A2 mRNA expression rather than genetic variants indicate hepatic CYP1A2 activity. *Pharmaceutics* **14**, 532.
- [27] Fekete F, Menus Á, Tóth K, Kiss ÁF, Minus A, Sirok D, Belič A, Póti Á, Csukly G & Monostory K (2023) CYP1A2 expression rather than genotype is associated with olanzapine concentration in psychiatric patients. *Sci Rep* **13**, 1–13.



**Fekete Ferenc** PhD tanulmányait az Eötvös Loránd Tudományegyetemen, a Biológia Doktori Iskola Szerkezeti Biokémia Programjának hallgatójaként végezte Dr. Monostory Katalin témavezetésével, disszertációját 2024, novemberében védte meg. A disszertáció alapját képező kutatásokat a HUN-REN TTK Molekuláris Élettudományi Intézetében működő Metabolikus Gyógyszer-kölcsönhatások Kutatócsoportjában végezte, melynek 2017 óta tagja. Kutatási tevékenységét a farmakológia területén folytatja, munkájának célja az egyéni gyógyszerlebontó képesség becslése és alkalmazása a betegek személyre szabott gyógyszeres terápiájában. Emellett részt vesz a kutatócsoportban zajló in vitro farmakokinetikai és metabolizmus vizsgálatokban is.

# Mezenchimális őssejtek és tumorsejtvonalak kemoterápiás gyógyszerérzékenységének összehasonlítása 2D és 3D sejtkultúrákon

Vajda Flóra

SE, Molekuláris Orvostudományi Tagozat, Patobiokémia Program  
HUN-REN, TTK, Molekuláris Élettudományi Intézet  
Témavezető: Füredi András,  
Szakács Gergely

## Összefoglaló

A tumor mikrokozonyezetét (TME) alkotó sejtek, köztük a mezenchimális őssejtek (MSC), jelentős hatással bírnak a daganatok biológiájára és a kemoterápiás kezelésekre adott válaszra. Az MSC-k a csontvelőből és zsírszövetből jutnak a daganat szövetébe, és egyes erősen strómális daganatokban a tumortérfogat akár 80%-át is kitehetik. Vizsgálatainkban kilenc kemoterápiás szer hatását elemeztük humán donorokból származó MSC és tumorsejtvonalakon. Meglepő módon nem minden kemoterapeutikum esetén mutattak az MSC-k magasabb ellenálló képességet a tumorsejtekhez képest, és az MSC-k lassabb osztódási ciklusa nem biztosított túlélési előnyt. A 3D sejtkultúrákban az MSC-k tumortámogató hatása kifejezettebb volt mint 2D-ben, így hozzájárultak a tumorsejtek stabilizálásához és osztódásához, még kemoterápiás kezeléssel ellentéren is. A citokin-szekréciós profilok bizonyos különbségeket mutattak, azonban a ko-kultúrában való tenyésztés komplex kölcsönhatásokat jeleztek. Eredményeink alapján a TME vizsgálata, különösen 3D-s mikrotumor struktúrák pontosabb képet adnak a daganatok biológiájának megértéséhez és pontosabb preklinikai tesztek elvégzéséhez.

**Kulcsszavak:** tumor mikrokozonyezet, mezenchimális őssejt, kemoterápia, 2D, 3D

## Summary

The cells that make up the tumor microenvironment (TME), including mesenchymal stem cells (MSCs), have a significant impact on tumor biology and responses to chemotherapy treatments. MSCs migrate from the bone marrow and adipose tissue into tumor, and in certain highly stromal tumors, they can constitute up to 80% of the tumor volume. In our study, we analyzed the effects of nine chemotherapeutic agents on MSCs derived from human donors and tumor cell lines. Surprisingly, MSCs did not exhibit higher resistance compared to tumor cells for all chemotherapeutic agents, and their slower cell division cycle did not confer a survival advantage. In 3D cell cultures, the tumor-supporting role of MSCs was more pronounced than in 2D cultures, contributing to the stabilization and proliferation of tumor cells, even in the presence of chemotherapy. Cytokine secretion profiles showed some differences, and co-culturing indicated complex interactions between MSCs and tumor cells. Our findings suggest that investigating the TME, particularly using 3D microtumor structures, provides a more accurate understanding of tumor biology and allows for more precise preclinical testing.

**Key words:** tumor microenvironment, mesenchymal stem cell, chemotherapy, 2D, 3D

A tumor mikrokozonyezetét (tumor microenvironment, TME) egy komplex, heterogén sejt- és extracelluláris mátrix-hálózat alkotja, ami nem malignus elemekből áll össze [1]. A korai tumorfejlődés során, különböző kemoattraktáns szignálok hatására, immunsejtek, vérérképző sejtek valamint mezenchimális őssejtek (mesenchymal stem cell, MSC), fibroblasztok vándorolnak a tumor területére [2]. Az MSC-k jellemzően a csontvelőből és zsírszövetből jutnak a tumor környezetébe, és az erősen strómális tumortípusokban (pl. gasztrointesztinális strómális tumor, hasnyálmirigy duktális adenokarcinóma vagy dezmozoplasztikus melanóma) a tumortérfogat 80%-át is kitehetik [3], ezzel jelentősen befolyásolva a tumorsejtek viselkedését

és válaszát a kemoterápiás kezelésekre. Ennek megfelelően a rák biológiájának feltérképezésében nem elhanyagolható a mikrokörnyezeti MSC-k szerepe.

A konvencionális kemoterápiás szerek (citotoxikumok, citosztatikumok) a gyorsan osztódó sejttípusokat célozzák, ezáltal a kóros osztódási ciklussal rendelkező tumorsejtek DNS-ét, sejtvezét, vagy metabolizmusát károsítják [4]. Ismert az is, hogy a szisztémás kezelések bizonyos más gyorsan osztódó sejteket (csontvelő, bélhám, hajtűszőrt bélelő sejttípusokat) is károsítanak, azonban érdemes megvizsgálni, hogy a szervezet szomatikus/szöveti őssejtpopulációja, mely később a TME kialakításához is hozzájárul, hogyan reagál egyes kezelésekre [5], [6]. A vizsgálathoz kilenc különböző kemoterápiás szer hatását (bendamusztin, ciszplatin, irinotekán, doxorubicin, mitoxantron, metotrexát, nutlin-3, TPEN és vinblasztin) (1. táblázat) elemeztük hat humán donorból származó MSC jellegű és három tumor sejtvonalon: három zsír-*MSC* (adipo-derived *MSC*, Ad-*MSC*), egy csontvelői-*MSC* (bone-marrow *MSC*, BM-*MSC*) és egy előbőr fibroblaszt (HFF) vonalon, valamint az A431 (epidermoid arcinóma), az MCF-7 (epitél emlőtumor) és a MES-SA (uterin szarkóma) sejtvonalakon 2D-s sejtkultúrákon (1. ábra A).

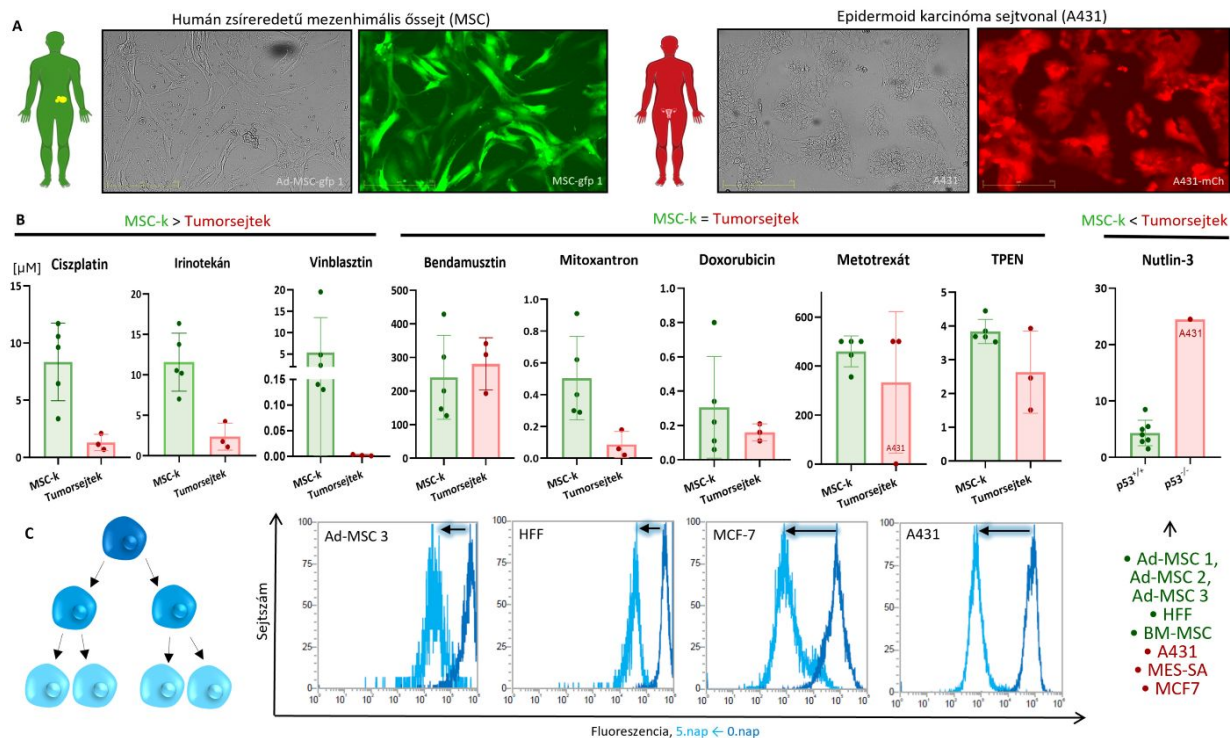
**1. táblázat. Vegyületek listája és hatásmechanizmusuk.**

Vegyület	Hatásmechanizmus
Bendamusztin	DNS-intrastrand keresztkötő
Ciszplatin	DNS-interstrand keresztkötő
Irinotekán	Topoizomeráz I gátló
Doxorubicin	Topoizomeráz II gátló
Mitoxantron	Topoizomeráz II gátló
Metotrexát	Purin, pirimidin bázisok bioszintézisének gátlója
Nutlin-3	p53 fehérje stabilizációja, MDM2 gátló
TPEN	Reaktív oxigén gyök képző, fémelátor
vinblasztin	Tubulin szintézist gátló

A kísérletekhez GFP jelölt *MSC* sejtvonalakat, valamint mCherry transzfektált tumorsejtvonalakat használtunk. A kezelések dózis-hatás görbéi alapján határoztuk meg az egyes sejtvonalakra vonatkoztatott  $IC_{50}$  értékeket, vagyis a fél maximális gátló koncentrációt (1. ábra B). A gátló koncentrációk alapján 3 nagyobb csoportba volt sorolható a kilenc vegyület attól függően, hogy melyik sejttípus volt érzékenyebb az adott vegyületre. A klasszikus kemoterápiás elvnek megfelelően ciszplatin, irinotekán és vinblasztin esetén az *MSC*-k ellenállóbbak voltak a kezelésnek. Öt másik vegyület, a bendamusztin, doxorubicin, mitoxantron, metotrexát és TPEN viszont nem mutatott szignifikáns eltérést. Egy harmadik csoportba a nutlin-3 volt sorolható, ugyanis érthető módon, a p53 homozigóta mutációt hordozó A431 sejtvonal bizonyult rezisztensnek (1. ábra B). A két sejttípus szaporodási rátáját egy indikátor festék (CytoTell™)



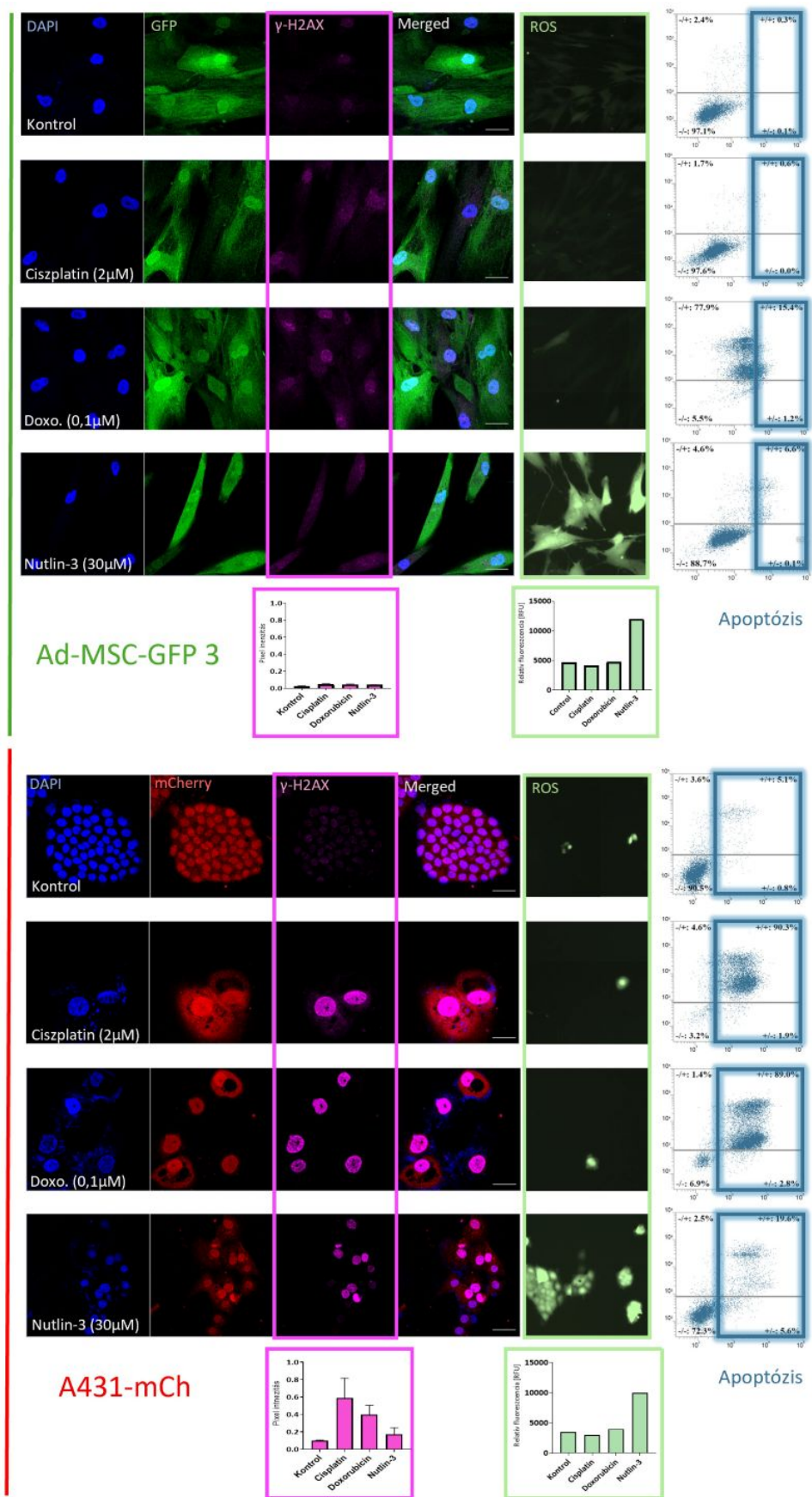
alkalmazásával hasonlítottuk össze. A festék hígulása jelentősebb volt a tumorsejtekben (A431, MCF-7), mint MSC-kben, ami azt mutatja, hogy az MSC-k lassabban osztódnak, mint a tumorsejtek, így az osztódási sebesség nem függött össze egyértelműen a gyógyszerrezisztenciával (1. ábra C).



**1. ábra. Mezenhimális őssejtek és tumorsejtek morfológiájának, drogérzékenységének és proliferációjának összehasonlítása.** (A) Humán zsíreredetű mezenhimális őssejt, valamint A431 epidermoid karcinóma sejtvonal áteső és fluoreszcens mikroszkópos képe. (B) Kétféle kemoterapeutikum  $IC_{50}$  értéke MSC és tumorsejtvonalakra vonatkoztatva. Átlagolt  $IC_{50}$  értékek alapján három elkuníthető csoport hozható létre: MSC-k > Tumorsejtek, MSC-k = Tumorsejtek és MSC-k < Tumorsejtek (C) Aramlási citometriával mért osztódási ráta összehasonlításával megállapítható, hogy a tumorsejtek gyorsabban osztódnak az MSC-típusú sejteknél.

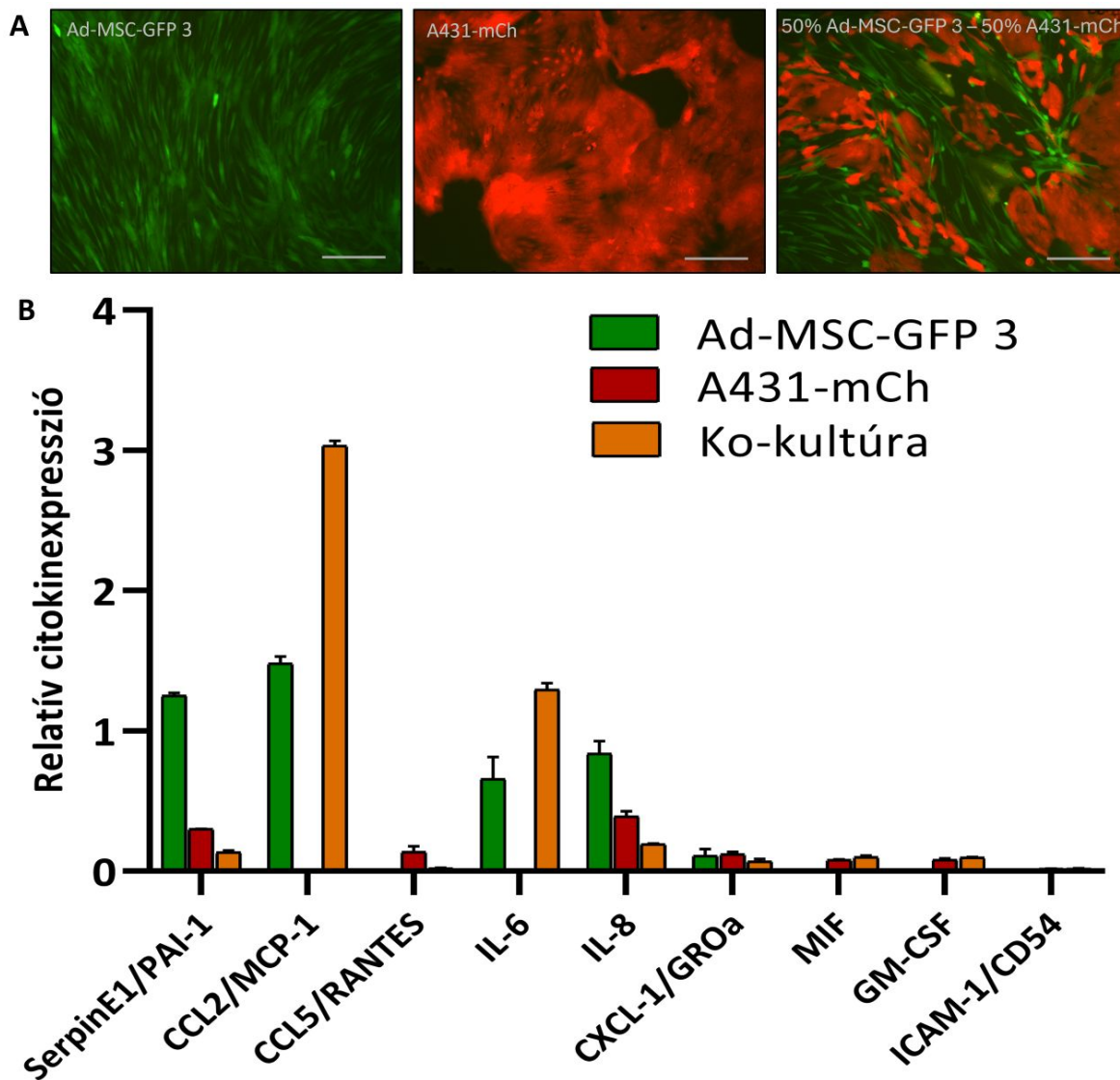
Hogy részletesebben vizsgálni tudjuk, miért nem jelent biztos túlélési előnyt a lassabb osztódás, a három kategória egy-egy vegyületének (ciszpaltin, doxorubicin, nutlin-3) használatával feltártuk a DNS-károsodás mértékét ( $\gamma$ H2A.X), a reaktív oxigéngyökök (ROS) szintjét és hogy apoptózis vagy nekrozis indukálódik-e a sejtekben. Az MSC sejtekben a kezelések, csak csekély mértékben okoztak DNS kettős szálú töréseket, azonban a tumorsejtek örökítőanyaga jelentős mértékben sérült. A DCFH-DA (dichlorofluorescein) assay alapján a ROS-szint már néhány órával a kemoterápiás kezelések után emelkedett a tumorsejtekben, azonban a nutlin-3 vegyület, mely specifikusan képes a szabadgyökök fokozott termelését előidézni, mind az MSC-kben, mind a tumorsejtekben magas ROS szintet okozott. Érdekes módon azáltal, hogy a tumorsejtek (A431)  $IC_{50}$  értékeire optimalizáltuk a ciszpaltin, doxorubicin és nutlin-3 koncentrációját a tumorsejtek nagymértékű károsodása apoptózishoz vezetett (Annexin V és PI kötődés alapján), ellentétben az MSC sejtekkel.

Az MSC-k egyik legjellegzetesebb tulajdonsága a változatos citokinek/kemokinek szekréciója, melyek közül sok jellemzően jelen van a daganatok mikro környezetében is. Ahhoz, hogy felmérjük az MSC-k, a tumorsejtek és ezek 50-50%-os ko-kultúrájának citokin szekréciós profilját anti-testekkel hibridizált membránokat (Proteome Profiler Human Cytokine Array, R&D Systems) használtunk (3. ábra A).



**2. ábra. DNS-károsodás, ROS szint és apoptózis vizsgálata.** A sejtmagon belül festődést mutató pixelek aránya emelkedettebb A431 sejtek esetén. Nutlin-3 mindkét sejtben szabadgyökök képződését indukálta. Ciszplatin és doxorubicin kezelés hatására Annexin V pozitivitás az A431 sejtekben mutatkozott. A nagyítás 50  $\mu$ m.

Eredményeink alapján a két sejtvonal hasonló szekréción profil mutatott, az MSC és az A431 sejtek egyaránt szekretáltak SERPINE1/PAI-1, IL-8 és CXCL1/GRO $\alpha$ , míg a CCL2/MCP1, IL-6 csak az MSC kultúrákban, a CCL5/RANTES, MIF, GM-CSF és ICAM-1/CD54 pedig csak az A431 sejtek felülúszójában volt kimutatható.



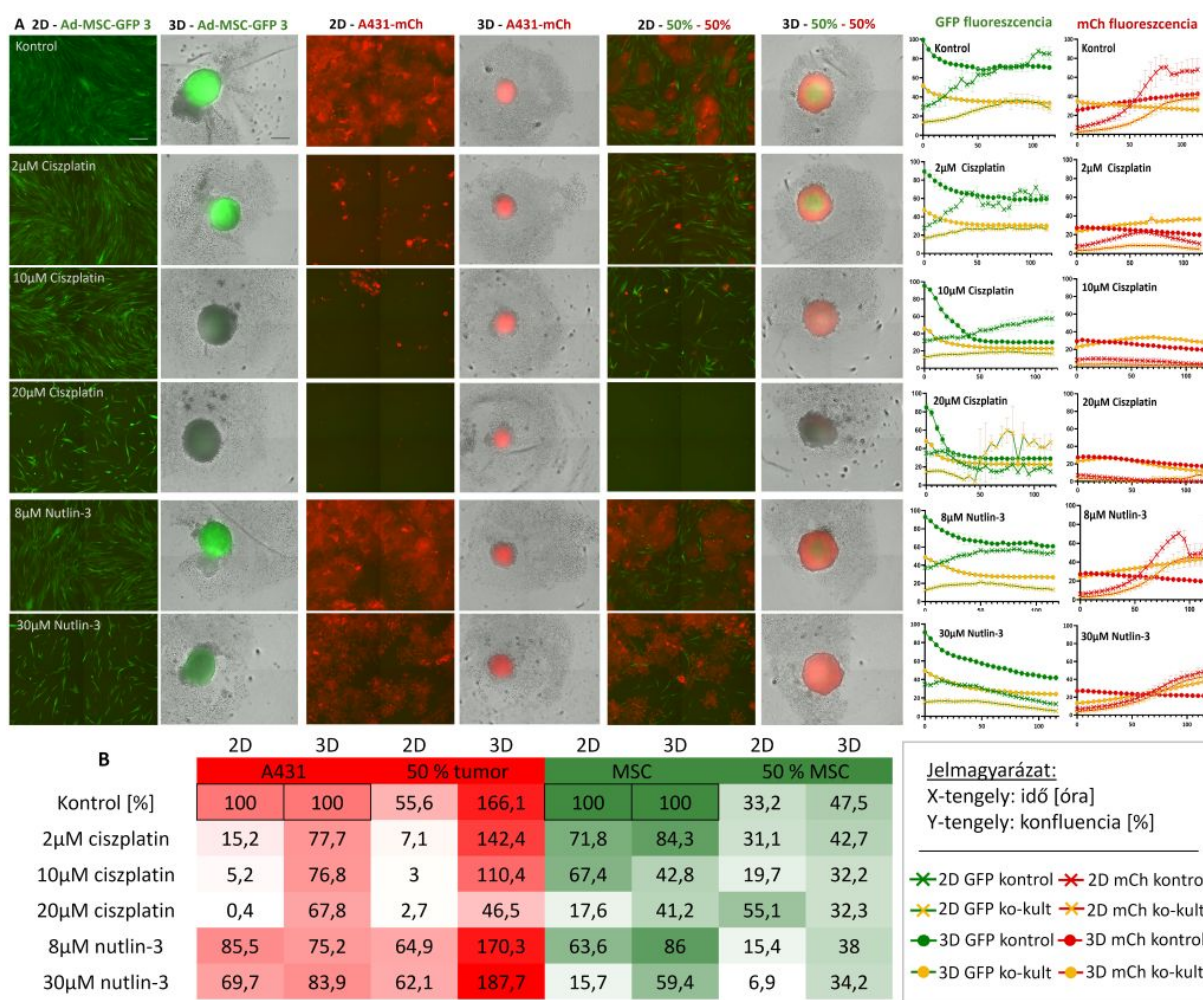
**3. ábra. Citokinexpresszió vizsgálata 2D mono és ko-kultúrán.** (A) Sejttenyészetek fluoreszcens képe. A nagyítás 200 $\mu$ m. (B) Relatív citokinszekréción szintjének ábrázolása sejtszámra normalizálva.

A két sejtvonalban szekretált citokinek hasonlósága meglepő, de a ko-kultúrákból származó eredmények az MSC-k és a tumorsejtek közötti, figyelemre méltó kölcsönhatásra utalnak. A SERPINE1/PAI-1 extracelluláris mátrix degradációjáért felelős citokin, az MSC-k által erősen szekretált, viszont alig volt kimutatható A431-mCh sejtekben és ko-kultúrában erősen visszaesett. Meglepő módon a CCL2/MCP-1 immunregulátor kemokin szintje A431 sejtek stimulációja következtében emelkedett ko-kultúrában. A CCL5/RANTES, egy hematológiai és szolid tumorokban reprezentált kemokin-receptor alacsony szinten volt kimutatható A431 sejtekben, de tovább csökkent a ko-kultúrában. Az IL-6 (immunszupresszor hatású molekula) kis mennyiségben volt kimutatható csak MSC felülúszóban, viszont ko-kultúrában szintje



megnövekedett. A CXCL1/GRO $\alpha$  (érképzést segítő citokin) szintje enyhén csökkent ko-kultúrában. A MIF, GM-CSF és ICAM-1/CD54, immunmodulátor citokinek szintjének változása nem volt szignifikáns (3. ábra B).

A ko-kultúra hatásainak részletesebb vizsgálatához a tumorsejteket és MSC-eket továbbra is 50%-50%-ban kombináltuk, hogy egy mérsékelt stromális tumor mikrokörnyezetét modellezhessük, majd azt is megvizsgáltuk, hogy miként változik a tumorsejtek drogérzékenysége ko-kultúrában, 2D-ben és 3D-ben, ehhez a különböző, mono- és ko-kultúra szferoidok növekedését vizsgáltuk kezelés nélkül, illetve kemoterápia hatása alatt is.



**4. ábra. 2D és 3D sejtkultúrák drogérzékenységének összehasonlítása. (A)** Öt napos mono-és ko-kultúrák mikroszkópos képe. A sejtek növekedési kinetikáját videomikroszkóppal követtük nyomon. Az egyes napokon mért fluoreszcencia értékekre illesztett növekedési görbék mutatják, hogy 2D-ben koncentrációfüggő hatnak a kezelések a tumorsejtekre. 3D-ban az A431 sejtek szaporodási görbéje csak akkor lett emelkedő mikor MSC-vel volt ko-kultúrában. A nagyítás 250 $\mu$ m. **(B)** A növekedési görbék hőterképes végpontanalízise alapján a tumorsejtek életképessége ko-kultúra hatására megnő.

A kísérletekhez egy tumorsejteket (ciszplatin), illetve egy MSC-eket (nutlin-3) célzó vegyület került kiválasztásra. Kétdimenziós kultúrákban a tumorsejteket 10 $\mu$ M ciszplatin (az MSC-k IC<sub>50</sub> értéke) elpusztította, vagyis a ko-kultúrákban az MSC-k jelenléte nem emelte a ciszplatin toleranciát, de még a növekedés mértékét sem növelte. A nutlin-3 hatékonyabb volt az MSC-k elpusztításában, de a tumorsejtek ebben az esetben sem növekedtek gyorsabban, és nem alakult ki rezisztencia. Ennek ellenkezőjét figyeltük meg 3D szferoid kultúrában: az A431 sejtek





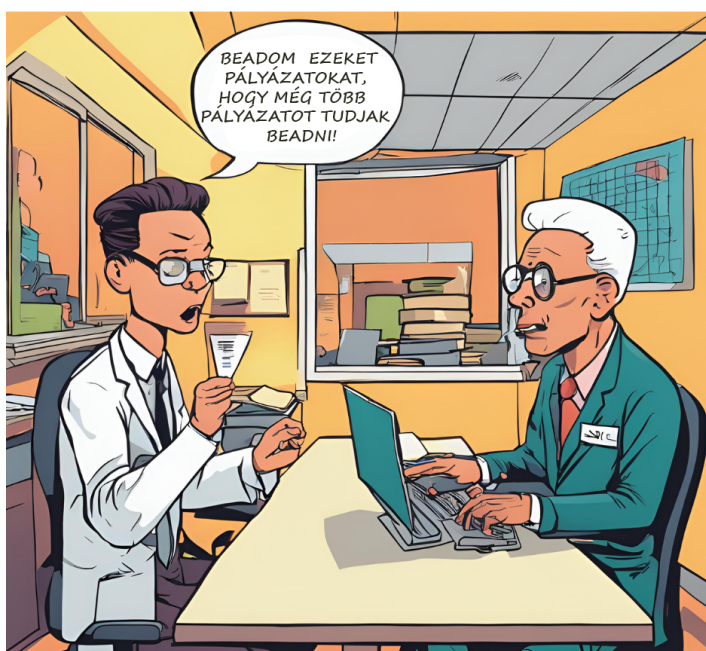
# A FEBS kutatási pályázatairól és ösztöndíjairól

**Virág László**

Debreceni Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet  
a FEBS Excellence Awards and Fellowships Committee tagja

Mint e lap olvasói nyilván jól tudják, a Magyar Biokémikusok Egyesülete a FEBS (Federation of European Biochemical Societies) 39 tagszervezetének egyikeként működik. Egyesületünk és a FEBS viszonya sokrétű, melyet - számos egyéb kapcsolódás mellett - a tagjaink által is szívesen látogatott FEBS kongresszusok, a hazai szervezésű FEBS kurzusok, a FEBS szervezeteiben magyar kollégák által betöltött különböző pozíciók, a FEBS folyóirataiban közölt cikkeink is kiválóan illusztrálnak. A hazai biokémikus közösség tagjai közül többen szerveztünk már elméleti vagy akár gyakorlati FEBS kurzust, így saját tapasztalatból is tudhatjuk, hogy ezeknek a kurzusoknak a megrendezéséhez a FEBS nagylelkű pénzügyi támogatást biztosít mind a szervezők kiadásainak fedezésére, mind a részt vevő fiatal kutatók részvételi és utazási költségeinek támogatására (YTF: Youth Travel Fund grants formájában). Mivel a FEBS kurzusok szervezése és támogatása a FEBS aktivitásai közül is kiemelkedő szereppel bír, ezért az ezzel kapcsolatos munka irányítását egy ennek a célnak dedikált grémium, a „FEBS Advanced Courses Committee” végzi, melynek jelenleg is van magyar tagja (Arányi Tamás), és a bizottság előző elnökét is az MBKE „adta” Vértessy Beáta személyében.

Azt viszont talán kevesebben tudják, hogy a FEBS kutatási pályázatokat, illetve kutatási együttműködésekhez kapcsolódó mobilitásokat is finanszíroz, és ezt az aktivitását az ún. Excellence Awards and Fellowships Committee (EAFC) szervezi. Az EAFC felelős a FEBS-ösztöndíjakra és a FEBS Kiválósági Díjakra benyújtott pályázatok elbírálásáért és a kiválasztott díjazottaknak történő odaítéléséért. Az MBKE vezetőségének bizalmából 2024. január 1-től az EAFC tagjává választottak, így az utóbbi egy év során részt vehettem a bizottság munkájában. Ennek részeként rendszeresen érkeztek hozzám bírálati felkérések a bizottsághoz benyújtott pályázatok értékelésére, és októberben megtartottuk a végső pályázati döntéseket kialakító, éves ülésünket is, melynek helyszíne a törökországi Izmir volt. Az ülést, melyet a bizottságunk elnöke Alain Krol (CNRS és Strasbourgi Egyetem) vezetett, megtisztelte jelenlétével a FEBS főtítkára Miguel A. De la Rosa (University of Seville & CSIC, Sevilla) és pénztárnoka Francesco Michelangeli (University of Chester, UK) is. Érdekességgé megjegyzem, hogy pénztárnokunk bírálóként is vállalt feladatot a bizottság munkájában.



*Takács Tamás illusztrációja, készült Canvas AI képgeneráló applikációval.*

Egy év távlatából úgy gondoltam, hogy az összegyűjtött tapasztalataimat hasznos lehet megosztani az MBKE közösségével, részben azzal a nem titkolt céllal, hogy pályázásra ösztönözzem tagjainkat. Sajnos azt tapasztaltam ugyanis, hogy 2-3 nyári ösztöndíj pályázatot leszámítva alig volt magyar (vagy Magyarországon dolgozó) kutató a pályázók között. (Márpedig mint tudjuk, a pályázati támogatások hiányának elsődleges oka, ha valaki nem pályázik. 😊)

A FEBS kutatómunkát elősegítő támogatásai három kategóriába sorolhatók:

1. A **FEBS-ösztöndíjak** egy másik FEBS-tagország laboratóriumában tett rövid kutatói látogatásokat támogatják. Céljuk a kutatás, a képzés és a mobilitás elősegítése. A rövid távú és nyári ösztöndíjprogramok a pályakezdő kutatók és egyetemi hallgatók számára elérhetők. (Ezen kívül célzottan ukrán kutatók által pályázható rövid távú ösztöndíjak is rendelkezésre állnak, de ezeket itt nem tárgyalom, mivel az MBKE tagjainak részére nem relevánsak.)
2. A **FEBS Booster Fund** ösztöndíjai az újonnan függetlenné vált kutatók által vezetett egyéves projektek támogatására szolgálnak.
3. A **FEBS Excellence Awards** olyan fiatal csoportvezetők kutatási költségeinek támogatására hivatottak, akik már bizonyítottan kiváló tudományos kutatási eredmények elérésével csillogtatták kutatásvezetői képességeiket.

Lássuk a részleteket!

#### 1A. FEBS Nyári ösztöndíj (*Summer Fellowship*)

A FEBS nyári ösztöndíjakat FEBS tagországban dolgozó, fiatal, ígéretes hallgatók számára ítélik oda, akik gyakorlati tudományos tapasztalatot kívánnak szerezni egy másik FEBS tagországban található intézményben. A pályázónak valamely FEBS tagországban regisztrált PhD hallgatónak kell lennie, aki még nem nyújtotta be doktori értekezését. A már a fogadó laboratóriumában dolgozó pályázók nem jogosultak támogatásra. A nyári ösztöndíjak nem támogatnak tanfolyamokon, szimpóziumokon, találkozókön vagy kongresszusokon való részvételt.

Az ösztöndíj egyösszegű támogatást nyújt, ami jelenleg 3500 euró. Küldő és fogadó kutatócsoportonként csak egy pályázat támogatható. A nyári ösztöndíjakat évente egyszer ítélik oda. A pályázatokat általában az adott év április 1-jéig kell benyújtani az online pályázati rendszeren keresztül. MBKE tagság nem feltétel!

#### Benyújtandó, illetve csatolandó:

- kutatási terv (max. 2 oldal, egyes sorköz), melyben a téma és a tervezett projekt bemutatásán kívül ki kell térni annak indoklására is, hogy miért van szükség az utazásra, miért nem végezhetőek el a tervezett kísérletek a pályázó „otthoni” laboratóriumában, mi teszi alkalmassá a fogadó intézetet a tervezett kísérletek elvégzésére) és egy részletes munkatervvel célszerű igazolni a látogatás tervezett hosszának indokoltságát is.
- CV publikációs listával (FEBS Journal formátumban)
- ajánlólevél a küldő kutatócsoport/intézet vezetőjétől (fejléces papíron, dátumozva, aláírva)
- fogadó nyilatkozat (a fogadó intézet vagy tanszék vezetőjének aláírásával, és annak a kutatócsoportnak a vezetője által ellenjegyezve, amelyben a pályázó dolgozni fog)

### *1B. FEBS rövid távú ösztöndíj (short-term fellowship)*

A FEBS rövid távú ösztöndíjakat tudományos együttműködés, továbbképzés vagy a jelölt szokásos munkahelyén nem elérhető technikák alkalmazása céljából ítélik oda. Az ösztöndíjak legfeljebb két (kivételes esetekben három) hónapos időtartamra vehetők igénybe.

A pályázóknak PhD-fokozattal és legalább egy, a Scopus által hivatkozott nemzetközi tudományos folyóiratban első/utolsó/levelező szerzőként megjelentetett dolgozattal kell rendelkezniük. A pályázók a PhD fokozatukat az elmúlt hat évben szerezték. [Indokolt munkahelyi távollétek (pl. szülési, anyasági vagy apasági szabadság) figyelembe vehetők.]

A rövid távú ösztöndíjra való jogosultság feltétele, hogy a pályázó tagja legyen valamelyik FEBS-tagtársaságnak, egy FEBS tagországban működő laboratóriumban dolgozzon, és egy másik FEBS tagországban működő laboratóriumban kívánjon kutatni.

A pályázatokat egész évben be lehet nyújtani az online pályázati rendszeren keresztül, de legalább három hónappal a tervezett kezdési időpont előtt kell a benyújtást megtenni. Az ösztöndíjat az odaítélésétől számított hat hónapon belül kell igénybe venni. Bármilyen késedelemhez a FEBS EAFC elnökének jóváhagyása szükséges.

### Benyújtandó, illetve csatolandó:

Lényegében megegyezik a nyári ösztöndíjra benyújtandókkal, melyen felül itt szükséges még:

- MBKE tagság igazolása, melyben szerepelnie kell a tagság kezdeti időpontjának is (bár ez utóbbi nem befolyásolja a bírálat kimenetelét)

Megjegyzések: A nyári és rövidtávú ösztöndíjak elnyeréséhez a pályázónak célszerű már valamilyen szintű kutatási eredményességet felmutatnia. Nyilván minél több, minél jobb folyóiratban megjelent közlemény szerepel a CV-ben, és minél hangsúlyosabb pozícióban szerepel ezekben a pályázó, annál nagyobb eséllyel kerül a támogatottak közé, de 2-3 Q1 közleménnyel, melyek közül célszerű, ha az egyikben első szerző a pályázó, már van esély a sikerre. Az értékelésben a CV, a kutatási terv és a fogadó intézet erőssége egyaránt 10-10-10 pontot ér, és 25 feletti összpontszám elegendő szokott lenni a sikerhez. A támogatási arány mindkét pályázat esetén kb. 30%.

### *FEBS Booster Award (FBA)*

A FEBS Booster Award célja, hogy segítse a pályakezdő kutatókat, akik „véglegesített” állást (azaz tanársegédi/adjunktusi vagy azzal egyenértékű pozíciót) töltenek be, saját független kutatásaik kibontakoztatásában. Ez a támogatás olyan - a független kutatóvá válás útján elindult - és komoly kitörési potenciált mutató, ifjú kutatóknak szól, akiknek jelenleg „*korlátozott kutatási források*” állnak rendelkezésükre. A pályázat 1 éves időtartamra egyszeri 25.000 eurós támogatást nyújt, amelyet a fogadó intézménynek fizetnek ki. Az egyetem/intézmény nem számíthat fel általános költségeket vagy egyéb díjakat ebből az ösztöndíjból. Ezt a támogatást kisebb berendezésekre és fogyóeszközökre, valamint kutatási célú utazásokra lehet költeni egy új kutatási projekt megvalósítása érdekében - ami lehetővé teszi az ösztöndíjas számára, hogy függetlenebbé váljon, és hogy a jövőben nagyobb összegű támogatásokra pályázhasson a kutatás finanszírozó intézményektől.

A pályázóknak PhD-fokozattal kell rendelkezniük, támogatható nonprofit intézményben vagy egyetemen kell dolgozniuk első önálló tudományos/kutatói állásukban alkalmazva. Előnyben részesülnek azok a pályázók, akik PhD- vagy posztdoktori tanulmányaikat különböző intézetekben végezték. A projektjavaslat FEBS-hez történő benyújtását megelőzően a pályázó már legalább egy évig a fogadó intézetben alkalmazottként dolgozott, és a PhD fokozatot 6 évnél nem régebben szerezte meg. A pályafutás indokolt megszakítása figyelembe vehető. Nem pályázhatnak az ösztöndíjra posztdoktori ösztöndíjas kutatók vagy olyan kutatók, akiknek a fizetését olyan támogatásból fizetik, amelynek valaki más a vezető kutatója.

Megjegyzések: Az FBF - tudomásom szerint - a FEBS új pénztárnokának, Francesco (Frank) Michelangeli javaslatára született, melyet 2024-ben hirdettek meg először. Idén a beküldött 32 pályázatból 27-et fogadott be a kiíró, melyek bírálata után 18 pályázat került a bírálók elé. (Valószínűleg a két szám közötti különbség háttérben is az értékelés során feltárt kizáró tényezők állhattak.) Az értékelés során a CV-t, a kutatási tervet, és a fogadó intézet erősségét 100-60-40 ponttal értékeltük, és végül [8 pályázó részesült FBF támogatásban](#). A kiírásban nem specifikált, már elnyert „korlátozott kutatási támogatást” a pályázók (és a bírálók) eléggé különböző módon értékelték, és a bizottság tagjai is csak az izmiri bizottsági ülésen kaptak erre vonatkozó információt, mely szerint ez kb. 20.000€/év pályázati forrásnak felel meg, de ez az összeg sincs kőbe vésve. Egy esélyes pályázó 30-40 év közötti kutató, 10-30 megjelent közleménnyel, melyek közül 2-3 magasan jegyzett, ismert lapokban (pl. Nature Cell. Biol., Nature Comm., JBC, PNAS és hasonló) jelent meg, és legalább 4-5 közleményben a pályázó meghatározó szerző (többnyire első szerző). Mivel ez egy új, kevésbé ismert pályázati forma, ezért itt jó esély kínálkozhat egy megfelelően erős magyar pályázó támogatására.

#### *FEBS Excellence Awards (FEA)*

A FEBS 2021-ben indította FEBS Kiválósági Díj címmel ezt a rangos programot, melynek célja olyan pályakezdő csoportvezetők támogatása, akik már kutatásvezetőként is kiváló tudományos eredményeket tudnak felmutatni a molekuláris élettudományok területén. A FEA 3 éven keresztül összesen 100.000€ támogatást nyújt kutatási eszközök (max. 15.000€ értékben) és fogyóeszközök beszerzésére. (Fizetések, ösztöndíjak és általános költségek nem fedezhetők a támogatásból.) A FEA 100.000 eurós összegét a FEBS három év alatt három részletben fizeti ki a fogadó intézménynek.

A pályázó PhD fokozata nem lehet 8 évnél „korosabb”, és jelenlegi munkaviszonyát megelőzően a legalább két évig más országban kellett dolgoznia. A pályázónak a projektjavaslat FEBS-hez történő benyújtását megelőzően legalább egy évig a fogadó egyetem/kutatóközpont alkalmazásában kell állnia csoportvezetőként, függetlenül a finanszírozási források eredetétől. A beadandók listája itt részletesebben van specifikálva a kiírásban, így ennek ismertetése meghaladná jelen írás kereteit, ezért a részleteket illetően a [FEBS honlapot](#) ajánlom a tisztelt olvasóknak.

Megjegyzések: A 40 befogadott és elbírált pályázatból (melyek között sajnos egyetlen magyar sem volt) 10 kutató nyerte el a kiválósági támogatást. Ha valamelyik tagtársunk fontolgatja a pályázást, érdemes lehet előzetesen összevetni a saját CV-jének erősségét, a nyertesek [FEBS honlapon közzétett listáján](#) található kutatókéval. Bár az elnyerhető támogatás összegét akár jelentősen meghaladó pályázati összegek is elérhetők bizonyos hazai támogatási rendszerekben,



a FEBS kiválósági díj magas presztízse kaput nyithat nagy volumenű, nemzetközi pályázatok elnyeréséhez, ami motivációt jelenthet a pályázáshoz. Pompeius a legnagyobb viharban is útnak indította a kereskedelmi hajóit mondván „*Navigare necesse est, vivere non est necesse*” (hajózni muszáj, élni nem).

### Összefoglaló táblázat a FEBS EAFC által odaítélhető támogatásokról\*

Pályázat megnevezése	Futamidő (hónap)	Ki pályázhat	Benyújtási határidő	Megítélhető támogatás	Megjegyzés
<b>Excellence Award</b>	36	kiváló kutatócsoportvezetők kvalításokkal rendelkező kutató 8 évnél nem régebben szerzett PhD fokozattal	július 1	100.000€	-
<b>Booster Award</b>	12	állandó álláson alkalmazott, kezdő kutatócsoport vezető 6 évnél nem régebben szerzett PhD fokozattal	május 1 (meghirdetés március 1-én)	25.000€	a pályázónak nem lehet „jelentős” kutatási támogatása
<b>Short-term fellowship</b>	2 (kivételesen 3)	PhD max 6 éves min. 1 publikáció első/utolsó/levelező szerzőként	bármikor (min. 3 hónappal a kezdési időpont előtt)	útiköltség + 90€ napidíj	-
<b>Summer fellowship</b>	nem korlátozott (de július 1 és október 30 közé kell esnie)	M.Sc. vagy Ph.D. hallgató (doktori disszertáció benyújtásáig)	április 1 (meghirdetés februárban)	3.500€	csak egyszer elnyerhető, de az ösztöndíjas később pályázhat short-term ösztöndíjra

\*A táblázatban foglalt információk a közlemény megírásakor érvényes kondíciókat tükrözik. Az aktuális feltételeket a FEBS honlapján célszerű ellenőrizni.

Szerencsére Pompeius szállóigéjével szemben, modern világunkban életünket nem kell veszélybe sodorni egy kutatási pályázat benyújtásával, de a folyamatos pályázás a sikeres kutatás sine qua non-ja. Ezért érdemes tisztában lennünk a FEBS-nél elérhető kutatási támogatási lehetőségekkel is, és bátorítani a környezetünkben dolgozó fiatal kollégákat a pályázásra.

# FEBS Advanced Lecture Course 5<sup>TH</sup> Danube Conference on Epigenetics

**Székvölgyi Lóránt**

Debreceni Egyetem, Genomszerkezet és rekombináció kutatócsoport  
MBKE Epigenetikai Szakosztály, elnökhelyettes

## Abstract

The 5<sup>th</sup> Danube Conference on Epigenetics gathered 146 researchers from 32 countries, showcasing the latest advancements in epigenetics across disease mechanisms, development, and aging. With inspiring keynote sessions and networking events, the conference fostered collaborations and exchange of research findings that will propel the field forward.

Az epigenetikával foglalkozó kutatók körében jól ismert a **FEBS Danube Conference on Epigenetics**, amely egy kétévente megrendezésre kerülő nemzetközi konferencia a Magyar Biokémiai Egyesület (MBKE) Epigenetikai szakosztályának szervezésében.

A legutóbbi eseményre 2024 október 28-31. között került sor Budapesten a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpontban, amely szakmai programját összeszokott nemzetközi szervezőbizottság koordinálta: **Arányi Tamás** (HUN-REN TTK / Semmelweis Egyetem, Budapest), **Székvölgyi Lóránt** (Debreceni Egyetem, Debrecen), **Petra Hajkova** (MRC London Institute of Medical Sciences, London, UK), **Celia Martinez-Jimenez** (Helmholtz Pioneer Campus, München, Németország), **J. Andrew Pospisilik** (Van Andel Institute, MI, USA), és **Tora László** (IGBMC, Strasbourg, Franciaország).



**1. kép. A szervezőbizottság.** A konferencia fő támogatója a FEBS, hivatalos honlapja: <https://epigenetics2024.febsevents.org/>

A négynapos találkozó egy Adatvizualizációs Workshop-pal indult, amelyet kifejezetten fiatal kutatóknak szerveztünk. Ez a „bemelegítő” nagyszerű alkalmat teremtett, hogy a résztvevők a tudományos publikálás világában elengedhetetlen adatmegjelenítési készségeiket fejlesszék.

A fő program plenáris és tematikus előadásokból állt, ahol az előadók egytől egyig a karrierjük csúcán lévő szaktektélyek voltak. A teljesség igénye nélkül, **Tineke Lenstra** (Netherlands Cancer Institute, Hollandia) EMBO Young Investigator előadás keretében mutatta be a transzkripció „burst”-ök molekuláris hátterét, majd **Ken Zaret**, az University of Pennsylvania világhírű kutatója beszélt a génaktivátorok és csendesítők közötti folyamatos „csatáról”. Ken keynote előadását az IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology) támogatta.

A következő napokban az epigenetika szinte minden lehetséges területéről hallhattunk beszámolókat különféle tematikus szekciókban, a betegségek mechanizmusaitól kezdve a sejtfejlődés és az öregedés epigenetikai hátteréig. **Michiel Vermeulen** például bemutatta, hogy az „omikai” megközelítések hogyan használhatóak emlős embriók génszabályozásának megértésére, míg **Maria-Elena Torres Padilla** (Helmholtz Zentrum München, Germany) EMBO Keynote előadásában osztotta meg velünk az epigenetikai mechanizmusok szerepét a korai emlősfejlődésben.



**2. kép.** Az MBKE Epigenetikai szakosztálya által alapított Epigenetikai Díj átadása. Balról jobbra Székvölgyi Lóránt, Vellai Tibor és Arányi Tamás látható.

Az előadások mellett tudományos viták, poszterszekciók és könnyed esti összejövetelek teremtettek remek alkalmat a kapcsolatépítésre. A „**Beer Session**” és a dunai hajótúrával összekötött záró **Gálavacsora** különösen népszerű volt. Ezek sok esetben éppen olyan inspirálóak voltak, mint maga a tudományos program. **Claire Rougeulle**, a párizsi Institut Curie igazgatója például így nyilatkozott erről:

*„It is my third time attending the Danube Conference on Epigenetics, and it has become one of my favorite meetings in this field. The program is always excellent, with a good balance of*

*recognized experts and younger scientists. It is thematically focused yet covers many topics, I have learned a lot! There are also many networking opportunities, thanks to the perfect organization and, more importantly, to the convivial atmosphere the organizers create. In summary, a must!"*

A konferencián átadtuk az MBKE Epigenetikai szakosztálya által alapított **Epigenetikai Díjat**, amelyet pályázati úton lehetett elnyerni nemzetközi folyóiratban megjelent, magyar tudományos műhelyből benyújtott és jelentős eredményeket bemutató közlemény díjazására. Az idei nyertes cikket Vellai Tibor (ELTE) mutatta be rövid előadás formájában. A nyertes cikk szerzői, címe és azonosítója:

Sturm Á, Saskői É, Hotzi B, Tarnóci A, Barna J, Bodnár F, Sharma H, Kovács T, Ari E, Weinhardt N, Kerepesi C, Perczel A, Ivics Z, Vellai T. Downregulation of transposable elements extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. Nat Commun. 2023 Aug 29;14(1):5278. doi: 10.1038/s41467-023-40957-9

Ezen kívül a poszterszekció legjobb prezentációit is díjaztuk, illetve kiosztottunk több ösztöndíjat konferencia részvételi támogatás formájában.

A konferencia zárásaként különleges bejelentésre került sor. Arányi Tamás, aki az elmúlt tizenkét év során elkötelezetten szervezte a találkozót, leköszön tisztségéről, ugyanis 2024-ben beválasztották a FEBS Advanced Courses Bizottságba. Mivel ez összeférhetetlenséget jelent a jövőbeli szervezési / pályázati feladatokkal, a 2026-os konferencián Ferenc Müller, a Birminghami Egyetem Rákkutatási és Genomikai Központjának csoportvezetője váltja őt. Emellett Tora László is leköszönt szervezőbizottsági tagságról, akit ezután előadóként várunk vissza a jövőbeli konferenciákra.

**Tamás és László eddigi munkáját köszönjük – mindketten nagyon magasra állították a mércét, amely mindannyiunk számára motivációt jelent.**

A 2024-es konferencia tapasztalatai alapján elmondhatjuk, hogy az epigenetika területe a mély tudományos kérdéseken túl egy lelkes és elhivatott nemzetközi közösséget foglal magába. Számos új barátság, tudományos kapcsolat és potenciális együttműködés született Budapesten – és ki tudja, talán a következő nagy áttörés is innen fog elindulni? A 2026-os találkozón talán ezt is megtudjuk!





## Beszámoló a szegedi mRNS konferenciáról

**Marton Annamária**

HUN-REN SZBK Biotechnológia Nemzeti Laboratórium

**Bajusz Csaba**

HUN-REN SZBK Biotechnológia Nemzeti Laboratórium

### Abstract

„The mRNA Conference funded by the Novo Nordisk Foundation at the University of Szeged was held in Hungary on November 7-8, 2024. The conference keynote speakers were the 2023 Nobel Prize Laureates Karikó Katalin and Drew Weissman, and BioNTech founder and CEO Uğur Şahin. This conference was an excellent opportunity to explore the latest advancements in mRNA technology. World-leading experts presented exciting topics, including immune responses to mRNA vaccines, RNA modifications, lipid nanoparticle delivery, and new developments in mRNA-based therapies for cancer and other diseases. We also got an insight about the clinical applications of mRNA therapies and strategies for efficient, cost-effective production.” <https://mrnaconferenceszeged.hu/home>

A nemzetközi mRNS Konferenciát (mRNA Conference, Szeged) november 7-8 között rendezték meg. A konferencia helyszínéül az SZTE József Attila Tanulmányi és Információs Központ szolgált. A Szegedi Tudományegyetem mellett a Novo Nordisk Alapítvány fontos szerepet vállalt az esemény megszervezésében és támogatásával lehetővé tette a tudományos kiválóságok részvételét.

A rendezvény célja az mRNS alapú kutatások, a vakcinák és terápiák fejlesztésében elért legújabb eredményeinek bemutatása volt. A konferencia különlegessége, hogy két Nobel-díjas professzor Karikó Katalin és Drew Weissman előadását is hallhattuk. Drew Weissmant, a

Pennsylvaniai Egyetem immunológia professzora egyetemi díszdoktori címmel tüntették ki. Kiemelendő, hogy a négy 2022-es Novo Nordisk-díj kitüntetettje közül hárman jelen voltak a konferencián. Nevezetesen Karikó Katalin, Drew Weissman és a BioNTech vezérigazgatója, Uğur Şahin is.



**2022 Novo Nordisk díjazottak: Drew Weissman, Karikó Katalin, Özlem Türeci, Uğur Şahin (Forrás: <https://u-szeged.hu>)**

Rajtuk kívül további 13 kiváló mRNS kutató mutatta be legújabb vívmányaikat az Amerikai Egyesült Államokból, Belgiumból, Franciaországból, Nagy-Britanniából, Svédországból, Svájcól, Lengyelországból és Magyarországról egyaránt.

Az előadások során kiderült, hogy számos előadó ismerve egymás munkáját szakmai kapcsolatot tart fenn egymással. A konferencia a tudományos közösség számára kínált új információkat a rohamosan fejlődő mRNS-alapú technológiákkal kapcsolatban, továbbá lehetőséget biztosított a szakemberek közötti együttműködés elmélyítésére, és új kollaborációk kialakítására. Számunkra a konferencia, mint a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont (HUN-REN SZBK) munkatársaiként, fontos lehetőség volt mind a nemzetközi mRNS kutatásokba való betekintés, mind a szakmai kapcsolatok kiépítése szempontjából. A konferencián elhangzott előadásokban bemutatott eljárások és módszerek jelentős részei hasznos iránymutatásként szolgálnak Magyarország első mRNS-LNP laboratóriumának, mely a HUN-REN SZBK-ban került kialakításra Pardi Norbert (Pennsylvaniai Egyetem) szakmai segítségével a Biotechnológia Nemzeti Laboratórium program keretei között.

A konferencián elhangzott számos magas színvonalú előadás közül párat szeretnénk kiemelni röviden a teljesség igénye nélkül. Ezek az előadások jelentős tanulsággal szolgálnak saját, valamint kollaborációs munkáink tekintetében is.

Az előadások során különböző kórokozók elleni mRNS alapú vakcinák (Influenza, Malária, HIV, stb.), monoklonális ellenanyagok, terápiás fehérjék, valamint génterápiák (pl. sarlósejtes vérszegénység) fejlesztéséről is hallhattunk.

**Robin Shattock**, a londoni Imperial College professzora az úgynevezett „self-amplifying” RNS-ek lehetőségeiről és kihívásairól tartott előadást. Ezen típusú RNS-ek a sejtbe jutva képesek önmaguk sokszorozására, így fehérje pótló eljárásokhoz igen nagy határfokú rendszer alapjait jelenthetik. Előadásában példaként a ritka genetikai rendellenességek fehérje pótlásával történő kezelésének a lehetőségét mutatta be.

Az mRNA célba juttatásának és *in vivo* alkalmazásának alapja a lipid nanopartikulumba (LNP) való csomagolás. **Persephone Borrow**, az oxfordi „Nuffield Department of Medicine” immunológus professzora az LNP-k ionizálható lipid komponenseinek immunmoduláló szerepéről tartott előadást, kiemelve a HIV-vírus elleni harcban betöltött szerepüket az adaptív immunválasz komponenseinek aktivációján keresztül.

A BioNTech cég alapítója, **Uğur Şahin** kutatóorvos a daganatos betegségek elleni személyre szabott neoantigének terápiás lehetőségébe adott betekintést. Kutatási adatai bizonyítják, hogy az mRNA-LNP-n alapuló terápiák a rákgyógyászat eszköztárának a közeljövőben szerves részét fogják képezni.

**Drew Weissman**, a Pennsylvaniai Egyetem RNS Innovációs Intézet igazgatója a nukleoid-módosított mRNA-LNP terápiák széleskörű alkalmazását mutatta be. Az előadása során a maláriát hozva példaként felvetette a vakcinák elérhetőségének morális kérdését. Célja a thaiöldi kutatóműhelyhez hasonló Dél-Afrikai vakcina elosztó központ létrehozása, ahol szükség esetén megfelelő hatékonysággal tudnak vakcinákat gyártani.

Magyarországról, a Semmelweis Egyetemről **Jakus Zoltán** előadását hallhattuk, aki az LNP-be csomagolt nukleozid módosított VEGFC-et kódoló mRNA nyirokrendszerre és nyiroködéma kezelésére gyakorolt hatásáról számolt be. Kísérleteik során bizonyították, hogy egy kis dózisz VEGFC-t kódoló mRNA-LNP kezelés tartós, szerv-specifikus nyirokér, illetve funkcionális nyirokhálózat kialakulást eredményez.

A Szegedi Egyetemről **Nógrádi Antal** professzor úr mutatta be legújabb eredményeiket, kiemelve az IL-10 citokint kódoló mRNA-LNP gerincvelő sérülésre gyakorolt hatását. Kutatócsoportja már 2019-ben **Pardi Norberttel** kollaborálva megkezdte munkáját az mRNA, majd az mRNA-LNP hatásosságának vizsgálatával gerincvelő sérülések esetében.

Bízunk benne, hogy ez a konferencia a jövőben is megrendezésre kerül, annál is inkább, mert Magyarországon láthatóan rendelkezésre áll a jövőbeli jelentős tudományos eredményekhez elengedhetetlen szakmai közeg. A hazai tudományegyetemek és kutatóintézetek számos mRNA-sel foglalkozó kutatócsoportja közötti együttműködések a konferencia szakmai hajtóerejével új kutatási projekteket, fejlesztéseket és eljárásokat eredményezhetnek a jövőben.





## Beszámoló a Magyar Bioinformatikai Társaság „Bioinformatika 2024” tudományos konferenciájáról

**Kerepesi Csaba**

HUN-REN Számítástechnikai és Automatizálási Kutatóintézet  
Mesterséges Intelligencia Laboratórium

### **Abstract**

The Bioinformatika 2024 conference was organized by the Hungarian Society for Bioinformatics and the Bioinformatics Committee of the Hungarian Academy and Sciences. The main goal of this free annual scientific conference is providing a forum of the Hungarian researchers and students who are interested in the science of bioinformatics. This year there were 22 high quality talks of senior and young researchers in the topics of bioinformatics algorithms, system biology, structural bioinformatics, and medical bioinformatics.

A [Magyar Bioinformatikai Társaság \(MABIT\)](#) idén immár kilencedik alkalommal rendezte meg éves konferenciáját. Ez az egy napos rendezvény hagyományosan novemberben zajlik a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpontban, idén a „[Bioinformatika 2024](#)” időpontja november 8-ra esett. A korábbi évekhez hasonlóan a konferencia ingyenes volt (de regisztrációhoz kötött),



jó lehetőséget nyújtva az érdeklődő diákok részvételére is. Meghívott előadók mellett fiatal kutatók jelentkezését is várták rövid 10+5 perces szelektált előadások megtartására.

A Bioinformatika konferenciát csak úgy, mint a MABIT-ot az az igény hívta életre, hogy a bioinformatika iránt érdeklődő magyar kutatók megosszák és megvitassák egymással az eredményeiket, problémáikat, egymást hasonlóan érintő közös kérdéseiket. A bioinformatika egy multidiszciplináris tudományág, amely a biológia, az orvostudomány és a farmakológia területén alkalmazott matematikai és informatikai eszközökkel foglalkozik. A MABIT 2011-es alapítása óta a magyar bioinformatika sokat fejlődött. Az éves konferenciák és szemináriumok mellett nagy előrelépést jelentett, hogy 2019-ben létrejött az ELIXIR (az élettudományi adatok számítógépes elemzéséhez szükséges erőforrásokat összefogó európai szervezet) magyarországi csomópontja, illetve, hogy 2021-ben megalakult az MTA Bioinformatikai Osztályközi Tudományos Bizottsága. Ma már számos hazai bioinformatikai kurzus, szakirány, szak, PhD téma érhető el, és a bioinformatikai kutatás – hasonlóan a nemzetközi trendekhez – virágzik.

A Bioinformatika 2024 konferencia november 8-án (pénteken) 10:00-tól 16:50-ig tartott, négy szekcióban összesen 22 előadással, amelyek idén egységesen 10+5 perc időkeretet kaptak. Az előadásokat és a közöttük lévő diskussziókat a magyar nyelv ápolása érdekében hagyományosan magyar nyelven tartottuk. A konferenciát **Pongor Sándor** egyetemi tanár, az MTA rendes tagja, a MABIT és a MTA Bioinformatikai Osztályközi Tudományos Bizottságának elnöke nyitotta meg beszédével, melyben a konferenciát felajánlotta az idén elhunyt **Simon István** Széchenyi-díjas professzor emlékére, aki a MABIT korábbi elnöke és a magyar bioinformatika ikonikus alakja volt. Továbbá méltatta a MABIT tagok kiváló tudományos teljesítményét és az elmúlt egy évben megszerzett címeit, melyek közt szerepelt négy MTA doktori cím és két egyetemi habilitáció is.

Ezután **Ari Eszter** megnyitotta az első „Bioinformatikai algoritmusok” szekciót. A szekcióban rendkívül színvonalas előadásokat hallhattunk a bioinformatika kihívásairól az archeogenomikában, az annotált genomok szennyeződéseinek tisztítására fejlesztett ContScout programról, egy új FDR-t alkalmazó gén dúsulást vizsgáló R csomagról, filogenetikai fák metszéséről, majd végül a szekció zárásaként a nukleotid szekvenciák kontextusának valószínűség alapú módszerekkel való vizsgálatáról.

Egy kávészünet után **Hegedűs Tamás** elnöklésével folytatódott az előadássorozat második része, ahol izgalmas genomikai nyelvi modellekkel ismerkedhettünk meg, melyek alkalmasak a génexpresszió előrejelzésére az *Escherichia coli* baktériumban, majd hallhattunk az agyhullámok és a mentális zavarok összefüggéseiről, a hiperbolikus terekben való metabolit-betegség asszociációk becsléséről, a jellemzők terének szűréséről ultranagy dimenziójú többosztályos adatokon, végül pedig vírusgenom-összeszerelő „pipeline”-ok összehasonlító elemzéséről.

Az ebédszünet után **Kerepesi Csaba** megnyitotta a 3. szekciót rendszerbiológia, szerkezeti bioinformatika, és orvosi bioinformatika témában. Itt először poszt-perturbációs génexpressziót prediktáló gépi tanulási modellekről hallhattunk, majd azt is megtudhattuk, hogyan fedez fel egy sejtstimuláció új fehérjekomplexeket. A szekció egy új stimulációs keretrendszer bemutatásával folytatódott, amelyet multivalens fehérjék és membránfehérjék közötti kötődés vizsgálatára

fejlesztettek ki. Majd a posztzinaptikus denzitás kölcsönhatásairól, melyet az antimikrobiális rezisztenciapotenciál klinikai megfontolásai követtek, végül pedig bepillantást nyerhettünk egy gabonamúmia metagenomjába.

A rövid szünet után **Prof. Gyórfy Balázs** megnyitotta az „Orvosi bioinformatika” című utolsó szekciót. Először a genomi monitoring és fágterápia összekapcsolásáról hallhattunk az antibiotikum-rezisztens kórokozók elleni küzdelemben, majd a tónusos-klónusos epilepsziás rohamok felismerésére továbbfejlesztett ROCKET algoritmussal ismerkedhettünk meg. Ezután megtudtuk, hogyan hat a sport a biológiai életkor változására és, hogy milyen érdekes alkalmazásai vannak az öregedési óráknak. Végül a konferenciát a „Makrofág promóterek összetételének vizsgálata” című előadás zárta.

Összefoglalva egy rendkívül színvonalas és nagyon jó hangulatú konferencián vehettünk részt. Alig várjuk az egy év múlva megrendezésre kerülő Bioinformatika 2025-öt.







# MBKE Junior szekció 2024-es tavaszi féléves tevékenysége

**Deák Péter**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet

**László Loretta**

HUN-REN, Természettudományi Kutatóközpont  
Molekuláris Élettudományi Intézet

## Abstract

Several FEBS (Federation of European Biochemical Societies) member countries, including Hungary, have a Junior Section, which aims to support and connect young European researchers working in biochemistry, molecular biology and related fields. Our Section started its work in early 2024 with representatives from major universities of Hungary. We aim to promote the professional and personal development of early career researchers through activities such as scientific conferences, workshops and educational programmes. Our first public lecture was part of the monthly lecture series of the international FEBS Junior Section, and we also launched a series of lectures on scientific and educational topics. In April 2024, the speaker of the monthly lecture series of the international FEBS junior section was László Dobson, currently working at the HUN-REN RCNS, whose presentation was entitled "Insights into pathogen sorting systems with the combination of structural modelling and deep learning". The first speaker of the lecture series organised by the Hungarian Junior Section was Kornélia Szabó, currently head of the Human Organoid Laboratory at the HUN-REN RCNS, who gave a presentation entitled "The role of a neuronal motor protein in astrocytic pathology". The second lecture was given by Péter Deák, currently a PhD student at the University of Pécs, on an Erasmus experience. As for the last scientific lecture before the summer break, we invited Péter Ecsédi, Research Fellow at the Eötvös Lóránd University. His presentation was about "How did I learn protein crystallography while studying the S100 protein family?".

A Biokémia előző számában hivatalosan is bemutatkoztunk a Magyar Biokémiai Egyesület Junior Szekciójaként, és a 2024-es tavaszi félév folyamán megkezdtük aktív tevékenységünket. Első nyilvános előadásunkra a nemzetközi FEBS Junior Szekció havi előadássorozatának keretében került sor, valamint útjára indítottuk a magyar nyelvű előadás sorozatunkat is, melynek során tudományos és ismeretterjesztő témákban hallhattak előadásokat az érdeklődők.

**A nemzetközi FEBS junior szekció havi előadássorozatának magyar előadója áprilisban Dobson László volt, aki jelenleg a HUN-REN TTK-ban dolgozik, fő kutatási területe a patogén és fehérje-fehérje interakciók vizsgálata.** Előadásának címe: „Insights into pathogen sorting systems with the combination of structural modelling and deep learning”. László előadásának elején a hallgatók megismerkedhettek a különböző típusú fehérje-fehérje interakciókkal, kiemelve az általa kutatott rövid lineáris fehérje motívumokat (short linear motifs, SLiMs) és ezek módosításának (pl. foszforiláció) szerepét a különböző tumoros megbetegedések során, valamint az esetleges szelektív antimikrobiális célpont szerepüket is. Kutatása során a Leishmania betegségben előforduló SLiM-eket azonosította. Az előadásában ezen SLiM-ek vizsgálatán keresztül bemutatta az AlphaFold2 program működését és szerepét a fehérjeszerkezet és a fehérjék lipid kettős rétegben való elhelyezkedésének meghatározásában. Emellett kitért a lehetséges gyógyszeresen támadható felszíni fehérjék szerkezetének azonosítására különböző predikciós algoritmusok és deep transfer learning segítségével, továbbá az általuk létrehozott LeishMANIA adatbázisra is, melybe feltöltésre került az általa és kutatócsoportja által feltérképezett és azonosított összes Leishmania fehérje.



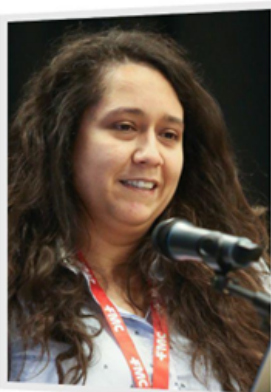
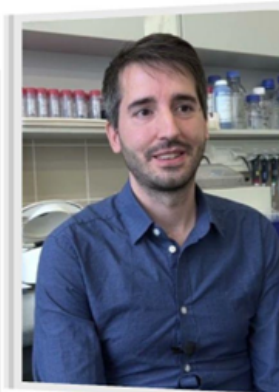
**A Junior Szekció által szervezett előadássorozat első előadója Szebényi Kornélia volt, aki jelenleg a HUN-REN TTK-ban a Humán Organoid Labor vezetője, az előadásának címe: „Egy neuronális motorfehérje szerepe asztrocita patológiában”.** Az előadásban megismerkedhettünk a KIF5A-val, amely egy mikrotubulusokhoz kötött motorfehérje, amelyről korábban azt hitték, hogy kizárólag neuronokban fejeződik ki. Azonban az indukált pluripotens őssejtekkel létrehozott asztrocita sejt kultúra tenyészeteken Kornélia és munkatársai által végzett perturbációs kísérletek szuperrezolúciós mikroszkópiával történő megfigyelése új bizonyítékokat szolgáltatott arra, hogy a KIF5A jelen van asztrocitákban is. A kutatásuk során kiderült, hogy a KIF5A hiánya jelentős hatással van az asztrocita nyúlványok szerkezeti integritására és a mitokondriális transzportra. Összességében az eredményeik egy olyan mechanizmust tártak fel, amely befolyásolja az asztrociták neuronális szinapszisok fenntartásában betöltött szerepét, és amely célpontba vehető funkcióvesztést okozhat amiotrófiás laterálszklerózisban (ALS). Ezek az eredmények új lehetőségeket nyithatnak az ALS kezelési stratégiáinak fejlesztésében, különösen az asztrocitákra irányuló terápiák terén.

**A második előadást Deák Péter tartotta, aki jelenleg PhD hallgató a Pécsi Tudományegyetemen; témája egy Erasmus élménybeszámoló volt.** Előadásában beavatott minket az Erasmus+ rövidtávú doktori mobilitási program rejtelmeibe, amely a doktori hallgatók számára kiváló lehetőséget kínál egy rövid szakmai gyakorlat (5-30 nap) elvégzésére egy tetszőlegesen választott külföldi országban. A jelentkezéshez aktív PhD státusz, minimum B2 angol nyelvű tudás, önéletrajz, motivációs levél, fogadó intézmény támogatási nyilatkozata szükséges. A program során napidíjat (és úgynevezett zöld utazás esetén utazási támogatást) kap a hallgató. Peti Lyonban végezte szakmai gyakorlatát, ami Franciaország harmadik legnagyobb városa. Az Université Claude Bernard Lyon 1 kampusz volt a befogadó intézmény. A haemophilia kutatócsoporthoz csatlakozott, amelynek vezetője Prof. Dr. Yasim Dargaud. Az ott töltött ideje alatt bekapcsolódott az ott folytatott kutatásba, ahol *in vitro* (ELISA, WB, immunfluoreszcencia), *in vivo* kísérleteket (FIX KO egerek), valamint elektronmikroszkópos kísérleteket (SEM, TEM) is végeztek, miközben a véralvadást (fibrin képződést) vizsgálták. A tudományos tapasztalatokon kívül Peti bemutatta Lyon és Dijon város látnivalóit, valamint ízelítőt adott a francia gasztronómia és borkultúra sokszínűségéből is. Peti élménybeszámolója alapján elmondható, hogy ez a lehetőség rendkívül izgalmas élményt nyújt a fiatal kutatók számára. Lehetőséget ad arra, hogy egy új kultúrát és új embereket ismerjenek meg, valamint olyan módszereket tanuljanak és lássanak, amelyeket eddig csak a tankönyvekből ismertek. Egy eltérő tudományos közeg megismerése pedig mindenképpen előnyt jelenthet bárki számára. Érdemes minden doktori hallgatónak utánajárnia, figyelni a hírleveleket, hogy a saját intézményén keresztül hol és hogyan tud Erasmus+ rövidtávú doktori mobilitáson részt venni.

**A nyári szünet előtti utolsó tudományos előadására Ecsédi Pétert kértük fel, aki az ELTE TTK tudományos munkatársa, kutatási területe a tumorfejlődésben fontos szerepet játszó S100 fehérjecsald.** Előadásának címe: „Hogyan szerettem meg a fehérje krisztallográfiát az S100 fehérjecsald vizsgálata közben?”. Az előadásból kiderül, hogy az S100 fehérjék hogyan hozhatók összefüggésbe metasztázisok kialakulásával, valamint neurodegeneratív és reumás betegségekkel. Mivel a fehérjecsald kölcsönhatási hálózatában nagymértékű átfedések figyelhetők meg, így a kölcsönhatások fehérje krisztallográfiás feltérképezése nagyban hozzájárulhat az adott fehérje vagy kölcsönhatás specifikus gátlószereinek kifejlesztéséhez.

Az online előadások mellett az MBKE Junior szekciója képviseltette magát a FEBS Young Scientists' Forumon (YSF) Paviában és a FEBS Kongresszuson Milánóban, amelyről élménybeszámolót is írtunk (a Biokémia előző lapszámában olvasható). A Junior Szekció az MBKE éves Vándorgyűlésén bemutatkozó előadást tartott. Ezenkívül képviseltettük magunkat a FEBS3+ konferencián, aminek keretében megrendezésre került a nemzetközi FEBS Junior Section első személyes találkozója is a horvátországi Pólában (a beszámoló a mostani lapszámában olvasható). Aki kíváncsi a tevékenységünkre, illetve szeretné követni az előadássorozatunkat, az megtalál minket a social media felületeinken (LinkedIn, Facebook, Instagram, Youtube).

### MBKE Junior Szekció 2024-es tavaszi féléves előadássorozatának előadói

**SZEBÉNYI KORNÉLIA****ECSÉDI PÉTER****DOBSON LÁSZLÓ****DEÁK PÉTER**

**Az előadások megtekinthetők a youtube csatornánkon: HBS\_junior, illetve Dobson László előadása a FEBS network weboldalon elérhető.**



# FEBS3+ Meeting élménybeszámoló

**Deák Péter**

PTE AOK

e-mail: [peter.deak@aok.pte.hu](mailto:peter.deak@aok.pte.hu)

**Nagy-Kanta Eszter**

PPKE ITK

e-mail: [nagy-kanta.eszter@itk.ppke.hu](mailto:nagy-kanta.eszter@itk.ppke.hu)

## Abstract

A FEBS3+ Meeting was held this September in Pula, Croatia, organized by the Croatian, Finnish and Swedish Biochemical Societies. Jointly, the first in-person meeting of the FEBS Junior Section was organized on the day before the conference. The purpose of this event, besides offering an opportunity to make connection between the members in person, was to discuss the current activities and to build strategy for 2025 for the FEBS Junior Section. The young researchers, representing the 11 member countries where National Junior Sections have been established, exchanged ideas about better integration and reaching out new members, building the network of the National Junior Sections, and the promotion of FEBS, its journals and committees. Junior Section of the Hungarian Biochemical Society was represented by Péter Deák (University of Pécs, Medical School) and Eszter Nagy-Kanta (Pázmány Péter Catholic University, Faculty of Information Technology and Bionics). The participants joined the FEBS3+ Meeting: Exploring Molecular Frontiers after the Junior Section meeting, where excellent science and outstanding cultural and culinary experiences awaited them during the program.

A short summary describing the event is available on the FEBS Network on the following link: <https://network.febs.org/posts/the-febs-junior-section-meets-in-pula>

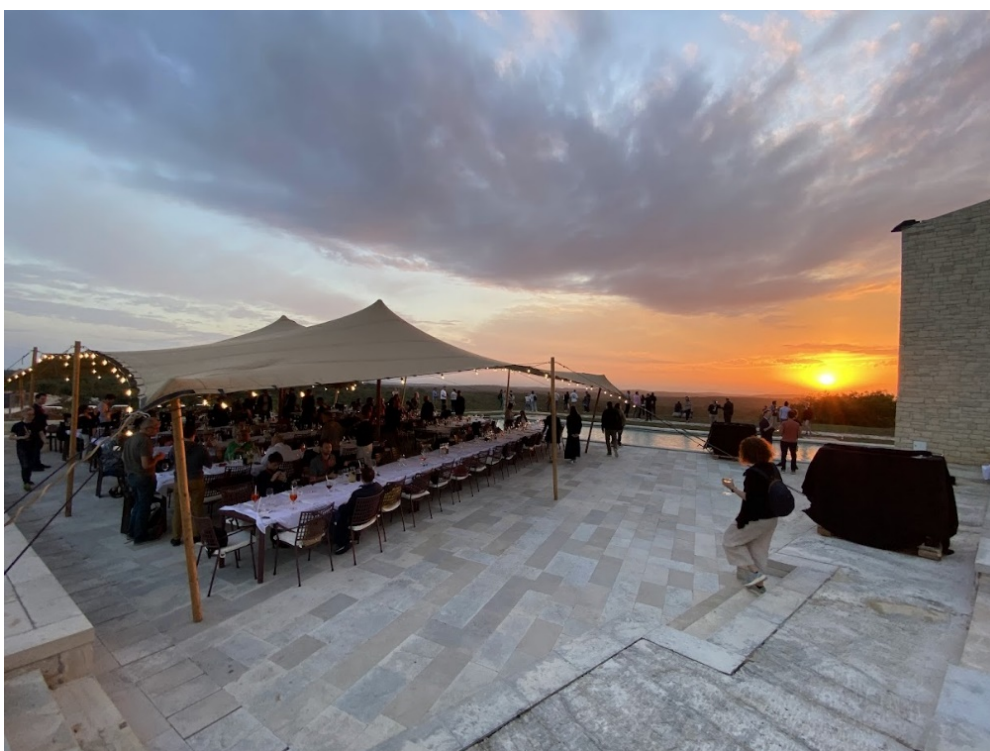
Idén ősszel, a milánói FEBS Kongresszus után sem maradtak konferencia nélkül a biokémia és molekuláris biológia iránt érdeklődők, ugyanis megrendezésre került a FEBS3+ Meeting: Exploring Molecular Frontiers konferencia. A találkozót a FEBS3+ program keretében rendezték meg a horvátországi Póla városában szeptember 25. és 28. között. A FEBS3+ program célja, hogy regionális konferenciák szervezését támogassa legalább három, a FEBS közösségéhez tartozó ország közös szervezésében. A konferencia főszervezői idén a horvát (HDBMB), a finn (BioBio) és a svéd (SFBBM) biokémiai és molekuláris biológiai egyesületek voltak. A rendezvény során mindenki találhatott kedvére való előadásokat; színes és változatos témák kerültek terítékre daganatbiológiától elkezdve tRNS szintézisen át, patogének elleni védelmi mechanizmusokig és mikrofluidikai fejlesztésekig. A konferencián 4 plenáris előadás, valamint 9 különböző szekció keretén belül 34 további előadás és 84 poszter került bemutatásra a világ 17 különböző országából érkező nagyjából 200 résztvevőnek. Mindezek mellett a nem tudományos programokból sem volt hiány a konferencián. Első este egy borkóstoló, második este pedig a HDBMB Junior Section által szervezett kvízest került megrendezésre. A harmadik nap délutánján a résztvevők vezetett túra keretében ellátogathattak a gyönyörű Rovinj városába, végül pedig a konferencia gálavacsorája egy különleges parkban került megrendezésre, ahol a helyben termesztett fűszernövények és más helyi finomságok kóstolására is lehetőség nyílt (Histria Aromatica parkban, 1. kép). Az utolsó napon oktatás és edukáció témában hallgathattak előadásokat a résztvevők.

A konferencia fontos eseménynek adott otthont a FEBS Junior Section számára, ugyanis a konferenciát megelőző napon rendezték meg az első hivatalos Junior Section személyes

találkozó (in-person meeting), melyre Európa 11 különböző országából érkeztek fiatal kutatók. Hazánkat Nagy-Kanta Eszter (PPKE ITK) és Deák Péter (PTE ÁOK) képviselték (2. kép). A személyes találkozás egyik fő célja a nemzetközi FEBS Junior Section következő évi terveinek megvitatása volt. A találkozóra egy nappal a konferencia előtt, szeptember 24.-én érkezünk Pólába. Mivel az első nap az ismerkedés jegyében telt, így Pólában is részt vettünk egy vezetett városnézésen, ahol meghallgattuk a háromezer éves város történelmét és megcsodálhattuk főbb nevezetességeit. Ezt követően az este közös vacsorával és kötetlen beszélgetéssel zárult. Másnap egész délelőtt Junior Szekció ülést tartottunk; sor került a FEBS belső működésének bemutatására, majd minden ország képviselője bemutatkozott és bemutatta a saját nemzeti Biokémiai Egyesületét, azon belül a Junior Szekció működését. Ezután kisebb létszámú csoportos beszélgetések keretein belül megvitattunk olyan kérdéseket, mint például hogyan lehet erősíteni a már meglévő Junior Szekciók jelenlétét az egyes országokban különböző programokon keresztül, hogyan tudnak az egyes szekciók több embert elérni; vagy hogyan segítsük a Junior Szekció megalakulását olyan országokban, ahol még nincs. Ezen kívül megvitattuk a nemzetközi FEBS Junior Section szervezeti felépítését, a jövő évi tisztségviselőkről is beszéltünk, valamint szó esett az Advanced Courses Committee-vel, a Women in Science munkacsoporttal és a FEBS Press tagjaival közös együttműködésekről is. Minden érintett témában hoztunk javaslatokat, amiket Marta Reyes-Corral, a FEBS Careers of Young Scientists menedzsere összegyűjtött és továbbított a FEBS vezetősége felé. Intenzív, gyümölcsöző programot tudhatunk a hátunk mögött; személyes kapcsolatokban megerősödve, lelkesedéssel és ötletekkel feltölteközve tért vissza minden junior tag a saját hazájába, hogy ott helyben folytassa a munkát.

A rendezvényről a Junior Section tagjai által írt, FEBS Network-ön/FEBS News-ban megjelent beszámoló itt olvasható:

<https://network.febs.org/posts/the-febs-junior-section-meets-in-pula>



**1. kép. Naplemente a gálavacsora helyszínén az Histria Aromatica parkban.**





2. kép. A magyar Junior Szekció képviselőiben a cikk szerzői, Deák Péter és Nagy-Kanta Eszter.



3. kép. A FEBS Junior Section első hivatalos személyes találkozásának résztvevői, a képen 11 nemzet képviselői láthatóak.

# Elhunyt Polgár László, Széchenyi-díjas biokémikus

**Szeltner Zoltán**

HUN-REN, Természettudományi Kutatóközpont  
Molekuláris Élettudományi Intézet

**Závodszy Péter**

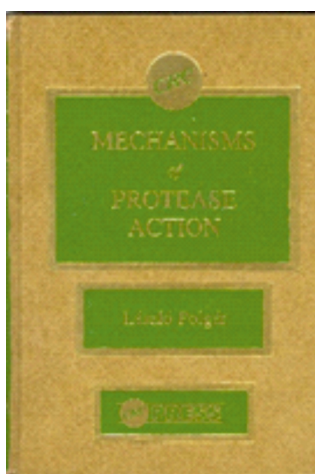
HUN-REN, Természettudományi Kutatóközpont  
Molekuláris Élettudományi Intézet



Október 10-én, életének 95. évében elhunyt Polgár László, Széchenyi-díjas biokémikus, az egykori Enzimológiai Intézet (ma HUN-REN TTK Molekuláris Élettani Intézet) kutatóprofesszor emeritusa.

Polgár László 1930-ban született Budapesten. 1953-ban vegyészként végzett az Eötvös Loránd Tudományegyetemen. A SOTE Orvosi Vegytani Intézetében kezdte kutatói pályafutását, majd 1958-tól a Reanal Finomvegyszergyárban volt részlegvezető. 1960-tól tudományos munkatársként dolgozott az MTA Biokémiai Intézetében, a későbbi Enzimológiai Intézetben. 1970-ben nevezték ki csoportvezetőnek. Kandidátusi értekezését 1965-ben, míg akadémiai doktori értekezését 1970-ben védte meg. Kutatómunkájában sikeresen ötvözte vegyész tudását és biokémiai, biológiai látásmódját. 1966-ban a világon elsőként végzett helyspecifikus „mutagenézist” jóval a genetikai mérnökség kora előtt, akkor még tisztán kémiai úton, a szubtilizin enzim specificitását változtatta meg az aktív hely tervezett kémiai módosításával. Ezt az eredményét ma is a terület úttörő munkájaként idézik.

Az enzimkatalízis reformját hozták azon kísérletei, melyek megdöntötték több korábbi hiedelmet a szerin proteázok működési mechanizmusáról. Kimutatta, hogy a korábban feltételezett töltésrelé katalízissel szemben egy általános báziskatalízis történik, míg a cisztein proteázok estében egy tiolát-imidazolium ionpár reagál a szubsztráttal. Az enzimkatalízis mechanizmusait egy könyv megírásával tette közkinccsé (1. ábra).



1. ábra. Az 1989-ben megjelent (CRC Press, USA) könyv borítólapja.

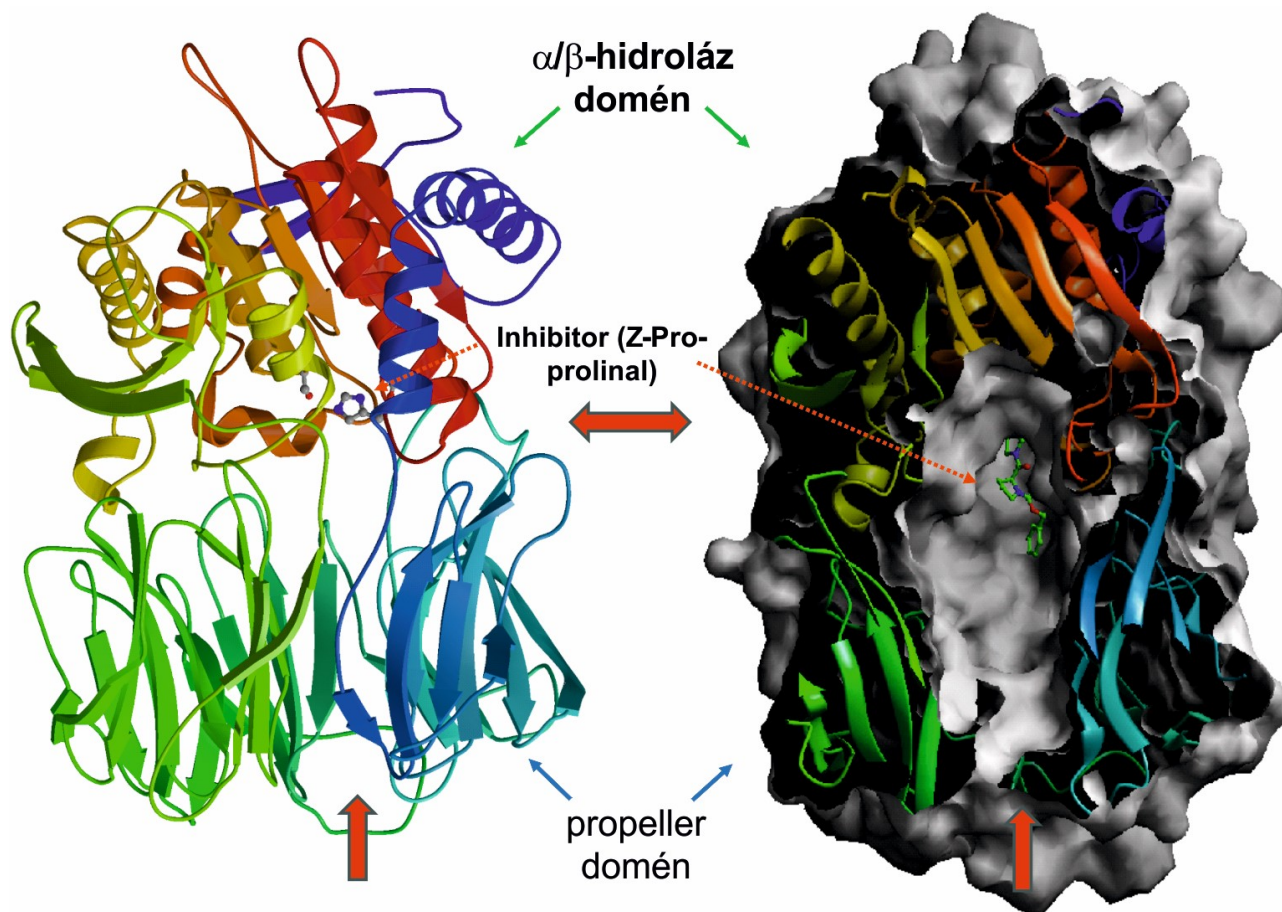
Későbbi kutatásait más, orvosbiológiailag kiemelkedő fontosságú peptidázok vizsgálatára is kiterjesztette. Az AIDS betegséget okozó HIV vírus HIV-1 proteázát és a különböző emberi betegségeket okozó Picornavírusok 3C és 2A proteázaival kapcsolatban tett fontos felfedezéseket.

Később Fülöp Vilmossal összefogva úttörő munkát végzett a prolin oligopeptidáz család enzimei szerkezetének és működésük mechanizmusának feltárásával. Immár a génebézészet korában, amikor mutagenézis útján is lehetővé vált enzim mechanizmusuk feltérképezése. Ennek mérföldkövét a névadó prolin oligopeptidáz (POP) szerkezetének nagyon jó felbontásban (1,4 Å) való meghatározása jelentette (2. ábra).

Egy eddig ismeretlen szerin proteáz világ került látótérbe, ahol az  $\alpha/\beta$ -



hidroláz szerkezetű peptidáz domént (felül) egy különleges propeller domén takarja el (alul), és ez utóbbi felelős a katalízis finomhangolásáért (2. ábra). A legnagyobb kihívást a szubtrátok illetve az inhibitorok (pl. az ábrázolt Z-Pro-prolinal) aktív centrumba való bejutási útvonalának, illetve a termék elengedési útvonalának megtalálása jelentette.



**2. ábra.** A Prolil Oligopeptidáz szerkezeti szalagdiagramja (bal oldal), illetve molekuláris felszínének metszete (jobb oldal). Az inhibitor lehetséges bejutási útvonalait nyilak mutatják.

Polgár László számos területen szolgált a tudományos közösséget. Tagja volt több akadémiai bizottságnak, a Magyar Biokémia Egyesület Fehérje Szakosztályának elnöke is volt 1970-1990 között. Szerény, visszahúzódo természete ellenére több jeles elismerés is megtalálta: 1988-ban Akadémiai Díjjal, 1989-ben Ezüst medál kormánykitüntetéssel, 1995-ben Eötvös József-koszorúval, 1996-ban Straub-plakettel, majd 1999-ben Szentágothai-díjjal és Tankó Béla-díjjal tüntették ki. 2002-ben Széchenyi-díjat adományoztak életműve elismeréseként.

Egyik munkatársa, **Szeltner Zoltán** így emlékszik vissza az együtt töltött 21 évre: 1992-ben kerültem egy hirdetés útján Polgár tanár úr laboratóriumába. Imponált a „Főnök” szakmai hozzáértése, és én tanulni vágytam. Szakmai kérdésekben szigorúnak és következetesnek ismertem meg, elvárásainak nem volt egyszerű megfelelni. Maximalista volt mindenkivel, és önmagával szemben is, de egyszersmind korrekt és emberséges is. Szerette a kézzel fogható, egyszerű és logikus kísérleti megközelítéseket. „Mérni kell Zoltán, mindent meg kell mérni, és azután sokat gondolkodni” - mondta. És a mérésekből szép eredmények születtek. A HIV-1 proteáz esetében például csak egy aminosavban különböző szubsztrátpárok hidrolízisének

enzimkinetikai méréseivel sikerült egy érzékeny proteáz-szubsztrát pozíciót azonosítanunk, amely kölcsönhatást mind a mai napig figyelembe veszik a vírus proteáz elleni inhibitorok tervezésénél.

A rendszerváltás után elérhetővé váltak a külföldi pályázatok is, ezzel szinte új élet kezdődött számára. Egymás után nyert el több Wellcome Trust és HFSP pályázatot a hazai OTKA pályázatok mellett. Jómagam elmélyültem a rekombináns DNS technológiában, így megnyílt előttünk az út a Prolil oligopeptidáz család enzimjeinek új eszközökkel és új szerkezeti szempontok szerinti vizsgálatára, ötvözve a röntgen kristallográfiát, az enzimkinetikát és a mutagenézist. Ciszteineket beépítve a Prolil oligopeptidáz enzim szerkezeti egységeibe, majd általuk diszulfid hidakat képezve újtát tudtuk állni a szubsztrát bejutásának, illetve a termék elengedésének. Mindezeket kombináltuk különböző méretű szubsztrátok hidrolízisének enzimkinetikai vizsgálatával. Jól szervezett csoportmunkával, illetve hazai és külföldi együttműködések keretében sikerült meghatároznunk a POP és a fehérjecsalád más rokon enzimjeinek (oligopeptidáz B, acilaminoacil peptidázok) szerkezetét és a szubsztrátok bejutásának, illetve a termékek elengedésének módját.

A tehetség, a kitartás, a szorgalom és következetesség hozta meg a sikert Polgár tanár úr számára. A nemzetközi szakmai siker nála szerénységgel párosult. Sohasem kérkedett azzal, amit elért. Amikor megkapta a Széchenyi-díjat, mi, a csoporttagok az újságból értesültünk róla. Egészen 2013-as nyugdíjba vonulásáig kitartóan dolgozott. A tudomány művelése mellett jutott ideje a sportra és az utazásra is, bejárta a fél világot, rajongott a sportért, a fociért, síelt, teniszezett. Jó volt vele beszélgetni, és nemcsak szakmai kérdésekről. Magabiztossága, lényeglátása mögött ott volt az optimista, igaz ember. Egy ajándékkal lepett meg az utolsó munkanapján. „Zoltán! – maga még ezen is dolgozik, legyen a magáé” –mondta (3. ábra).

**Závodszy Péter** – kolléga és barát, aki 51 éven át volt részese Polgár László mindennapos munkájának és életének, ekként emlékezik.



**3. ábra. Ajándék Polgár tanár úrtól.** A Prolil oligopeptidáz térszerkezete plexibe öntve színes LED megvilágítással.

1962-ben léptem be az MTA akkori Biokémiai Intézetének akkor számomra furcsa világába. A debreceni, Szalay Sándor által dominált Atommag Kutató konzervatív atmoszférájából egy másik, a felszínen rendkívül liberális, de a mélyben nagyon is hierarchikus, és a párttagok által dominált „vonalas” világba. Idegenül mozogtam ebben a közegben, szerencsémre találtam két embert, Polgár Lászlót és Friedrich Pétert, akikkel első perctől jól megértettük egymást. Gyakoriak lettek a beszélgetések, és hamar kiderült, hogy nagyon hasonlóan gondolkodunk a világ dolgairól. Rájöttünk, hogy számunkra a kemény munka és a közélettől való tartózkodás a túlélés módja. Ez közel hozott bennünket. Lacival sokat beszélgettünk, teniszeztünk az intézet udvarán akkor még létező tenispályán. Már akkor is csodáltam a munkában és a gondolkodásban megnyilvánuló fegyelmezett összeszedettségét. Zárkózott, csendes személyiség volt, de nagyon határozott lényeglátó véleménye volt a dolgokról (4. ábra).

A kezdeti időkben munkastílusa jelentősen különbözött az enyémtől -



viszonylag keveset dolgozott manuálisan, de sokat gondolkozott, alaposan és részletesen tervezett, majd a munkát két laboránsára bízta. Az idő az Ő munkastílusát igazolta, hisz már a hatvanas években jelentős felfedezés értékű eredményeket ért el. Meghívást kapott Chicagóba, ahol neki sikerült kémiai módosítással egy enzim, a szubtilizin specificitást megváltoztatni, messze a génebesztet megjelenése előtt. Ez az eredménye még *Chicago Times* címlapjára is felkerült. Volt is némi kellemetlensége belőle, a BM-összekötő kérdőre vonta, hogy ha ez jelentős felfedezés, akkor miért az imperialisták nemzetközi folyóiratában publikálta. Hazatérve hozott egy Opel kadet autót, ami akkor igen nagy szó volt. Ezzel jártunk a Chopokra síelni, és ezek a kirándulások még közelebb hoztak bennünket egymáshoz. Laci úgy síelt, ahogy dolgozott, nyugodtan, de kifogástalan stílusban. Autót is így vezetett - szabályosan, udvariasan és megfontoltan. Laci az Intézetbe reggel korán érkezett, kiosztotta munkát, majd távozott. Otthon nyugodtan olvasott, és tervezte a másnapi munkát. Időnként lejött hozzám a második emeletről beszélgetni. Ilyenkor a napi politika is szóba került - nagy volt közöttünk az egyetértés, érdekes módon a rendszerváltás előtt és után egyaránt. Nagyon magáénak érezte ezt az országot, bosszantotta minden, ami eltért az értékrendjétől, s akadt ilyesmi bőven. Csendes, visszahúzódo természete volt az oka, hogy a közéletben csak szigorúan szűk szakmai vonalon vett részt. Ez az oka annak, hogy itthon kevésbé volt ismert, mint a nemzetközi mezőnyben. Érdeme szerinti kitüntetések csak a rendszerváltás után kapott. Laci szakmai értelemben meghatározó tagja volt a kutatóközösségünknek, szakma szervezési kérdésekben mindig bölcs visszafogottsággal nyilvánult meg. A 80. születésnapja alkalmából rendezett konferencián sem a mindenki által elismert, világraszóló eredményeiről beszélt, inkább felidézte az indulás viszontagságait, azt üzenve ezzel, hogy mindig az adott körülmények között kell és lehet sikert elérni.



4. ábra. Kislányával Mikulás ünnepségen az Enzimológiai Intézetben (1970).

83 éves koráig dolgozott teljes szellemi frissességben, akkor nyugdíjba vonult, s többé nem jött be az Intézetbe, inkább otthon olvasott, és követte az eseményeket. Néha beszélünk telefonon, legutóbb néhány hónapja. Kértem, hogy az Intézet fennállásának 75. évfordulójára tervezett könyvbe írjon visszaemlékezést. Ezt már nem vállalta, korábbi írásának aktualizálását Szeltner Zoltánra bízta. Ebből a 75 évből Polgár Laci 64-nek volt tanúja, és 53 éven át aktív, meghatározó alakítója. Annak, hogy az Enzimológiai Intézet jó hírneve itthon és külföldön megerősödött, abban Polgár Lászlónak elvitathatatlan érdeme van.

**Emlékét tisztelettel és szeretettel őrizzük!**

# 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](mailto:lvirag@med.unideb.hu)



+

<https://2025.hunlifesci.hu/>

+

# Molekuláris Élettudományi Konferencia 2025

+

• • • • •  
2025. március 28-30.  
Eger, Hotel Eger & Park



**MBKE**



**MAGE**



+



# KÖSZÖNTŐ

Az **54. Membrán-Transzport Konferencia** soros szervezőjeként nagy tisztelettel és örömmel hívom fel a figyelmet a **2025. május 20-23.** között megrendezésre kerülő rendezvényre, amely a hagyományokhoz híven Sümegen, a Hotel Kapitányban kerül megrendezésre. A tudományos élet szereplői által ismert és elismert multidiszciplináris jellegű Konferencia programja szerteágazó területeket ölel fel. A szekciók szervezése során kiemelt fontosságú volt a Konferencia hagyományainak megőrzése mellett a sejtmembránokkal foglalkozó területek dinamikusan változó témáinak, a jelen évtized "forrópontjainak" megjelenítése is. Így a membránokkal, jelátviteli folyamatokkal kapcsolatos szerteágazó területek mellett a membránok meghatározó biológiai és élettani folyamatairól, azok szerepéről az inter- és intracelluláris kommunikációban is szó lesz. A szekciók előadásai ismereteket nyújtanak továbbá az idegi jelátvitel, a lipid homeosztázis, a membrán újrendeződés, a mechanoérzékelés és -transzdukció, az ioncsatornák és pumpák szerepéről fiziológias és patológias folyamatokban. Elhangzanak előadások a transzlációs medicina membránbiológiai vonatkozásairól és új technikák alkalmazási lehetőségeiről a molekuláris membránbiológiában. A tudományos szekciók szervezői a meghívott előadások mellett a beadott absztraktok alapján válogatott előadásokkal színesítik a programot. A szakmai program részeként kerekasztal-beszélgetést is szervezünk különböző tudományterületek képviselőinek részvételével.

A Konferencia szervezőinek küldetése a fiatal kutatók oktatása, képzése is. Emiatt a két délutáni poszterszekción bemutatott prezentációk alapján a legkiemelkedőbb fiatal kutatók lehetőséget kapnak arra, hogy rövid tudományos előadások formájában ismertessék eredményeiket a "Fiatalok Fóruma" szekció keretein belül.

Várjuk a biofizika, biokémia, molekuláris biológia, genetika, élettan, onkológia, immunológia, gyógyszer tudomány, orvos- és agrártudomány képviselőit, akiknek tágabb kutatási területe kapcsolódik a membránokhoz, a transzport- és jelátviteli folyamatokhoz. A szervezés során hangsúlyt fektetünk nemcsak a színvonalas tudományos, de a társasági programokra is. A sümegi konferenciák szellemiségét követve fontosnak tartjuk, hogy a hat szekció mellett megfelelő idő álljon rendelkezésre a tudományos diszkussziókhoz, kötetlen beszélgetésekre, a poszterek megtekintésére, de az aktív pihenésre is.

Felhívjuk a fiatalok figyelmét a **Romhányi György Alapítvány Pályázati** lehetőségeire, mely absztrakt beadás esetén a részvételi díjat támogatja, valamint a **Kovács Tibor Díj pályázatra** is.

A konferencia sikerét a Hotel Kapitány helyszíne mellett a Remedicon Kft. munkatársainak kiváló szervező munkája, valamint a kiállítók és szponzorok nagylelkű támogatása biztosítja.

A szervezőbizottság nevében:

Dr. Lontay Beáta  
Debreceni Egyetem ÁOK  
Orvosi Vegytani Intézet

# „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](mailto:sarkadi@biomembrane.hu)



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

**Nyitray László**  
rovatvezető

Bízunk minden, a BIOKÉMIA újságot olvasó **doktori témavezető**ben, 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 2022-ben közölt korábbi összefoglalókat mintául véve kérjük megírni, azzal a változtatással, hogy 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](mailto:nyitray@elte.hu)

## A Fórum rovat felhívása

**Gallyas Ferenc**  
rovatvezető

A BIOKÉMIA folyóirat Fórum rovata közérdekű bejelentéseket, kutatói véleményeket, esetleges tudományos diskussziókat ad közre. Bízunk 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](mailto:ferenc.gallyas@aok.pte.hu) e-mail címre.*



## Sajtóközlemény – projekt zárásról

A Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap finanszírozásában meghirdetett Befektetés a jövőbe Alap (2020-1.1.6-JÖVŐ) pályázati felhívására a „Mutáns K-Ras onkogént kifejező humán daganatok célzott terápiájának kifejlesztése” címmel a Konzorcium támogatási kérelmet nyújtott be. A támogatási kérelmet a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Elnöke támogatásban részesítette. A Támogatási Okirat hatálybalépésének dátuma: 2021. június 24. A projekt fizikai megvalósítása sikeresen zárult 2024.10.31.-én. Jelenleg tart a Támogató felé a záró beszámoló benyújtása.

**A projekt címe:**

Mutáns K-Ras onkogént kifejező humán daganatok célzott terápiájának kifejlesztése.

**A projekt azonosító száma:**

2020-1.1.6-JÖVŐ-2021-00004

**A projekt megvalósítására létrehozott Konzorcium tagjai:**

HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont

Eötvös Loránd Tudományegyetem

KINETO Lab Kft

Semmelweis Egyetem

**A projekt megvalósításának tervezett időszaka:**

2021. 05. 01.- től 2024.04.30.-ig

Módosított időszak: 2021.05.01.-től 2024.10.31.-ig

**A projekt összköltsége:**

384 314 000 Ft

**A projekthez nyújtott támogatás összege:**

350 000 000 Ft

**A projekt szakmai tartalma:**

A fejlődő világ egyik legnagyobb egészségügyi problémája, hogy a várható élettartam növekedésével párhuzamosan megemelkedett a krónikus, nem fertőző betegségek halálozási gyakorisága, így a daganatos betegségek ellátása is egyre nagyobb gondot okoz az egészségügyi ellátó rendszereknek. Magyarországon is fokozatosan emelkedett a daganatos halálozás az elmúlt hatvan évben. A daganatos megbetegedések kétharmada 60. életév felett jelentkezik és évente sajnos kb. 70 ezer emberrel közlik, hogy rosszindulatú daganata van. Ma még az emberi daganatos betegségek terápiájából nem szorult ki a gyorsan osztódó sejtek - így a daganatsejtek - gátlására használatos citosztatikumok használata, ám egyre inkább előtérbe kerül a személyre szabott célzott terápia, illetve biológiai hatású molekulák alkalmazása. E jelpályák legfontosabb regulátorai a GTP-kötő RAS fehérjék, amelyek a humán daganatokban, de különösen a tüdő-, a vastagbél- és a hasnyálmirigyrákban mutálódnak. Ilyenkor a sejtek elszakadnak a növekedési faktoroktól függő fiziológiás szabályozástól és korlátlanul osztódni

kezdenek, majd daganat alakulhat ki. Az utóbbi időben azért vált a mutáns Ras fehérjék vizsgálata az onkológia kulcskérdésévé, mert a klasszikus citosztatikumok iránti és az új célzott molekuláris terápiás gyógyszerekkel szembeni vagy az azokra kialakult rezisztencia egyik fő okozója éppen a K-Ras mutáció jelenléte.

A Természettudományi Kutatóközpont által vezetett konzorcium tervei között szerepelt, hogy a részben már ismert, részben most meghatározandó 3D-térszerkezeti információkra alapozva, a legkorszerűbb fragmensalapú molekulatervezés módszerét is felhasználva hatékony gátlószereket azonosít a mutáns KRas fehérjék gátlására. A projekt eredményei közül kiemelendő, hogy sikerült fragmens vegyülettárak felhasználásával olyan a KRas G12C inhibitorokat azonosítani, amelyek in vitro és in vivo modellekben is hatásosnak bizonyultak. Egy új technikával, farmakofór optimált és fotoaktiválható diazirin kötőelemmel ellátott vegyülettárakból olyan új KRas G12D gátlószereket sikerült felfedezni, illetve a KRas fehérje felszínén a pontos kötődési helyüket meghatározni, amelyek in vitro kísérletekben sikeresen gátolták a KRas Sos kicserélődési faktor általi aktiválódását. Foldamer vegyülettárat fotoaktiválással szűrve a KRas G12D fehérjén igazolták, hogy a molekulák a KRas/Sos1 felszínre kötnek és képesek utánozni az Sos1 fehérje hatását. További eredménye a projektnek, hogy a KRAS G12C variánsának a Mg<sup>2+</sup>-mentes és Mg<sup>2+</sup>-ot tartalmazó, GDP-kötött formák katalitikusan szignifikáns állapotait NMR-adatvezérelt molekuladinamikai szimulációkkal meghatározták. Bizonyították továbbá, hogy farneziltranszferáz inhibitorok (FTI) szinergista módon potenciózzák a mutáns KRAS G12C inhibitorainak daganatellenes hatásait. Utóbbi felfedezés szabadalmi eljárása elindult.

# Alapítvány a Tudományos Szemészetért

## 6720 Szeged, Korányi fasor 10-11.

Az alapítvány célja a szemészeti biokémia illetve retinakutatás terén kifejtett tudományos tevékenység segítése, további eredmények elérésének ösztönzése továbbá a tudományos eredményt elért orvosok és kutatók elismerése pénzjutalommal és emléklappal.

Az alapítvány nyitott, a csatlakozók vagyoni hozzájárulásukkal támogathatják az alapítványt.

A díjra pályázni lehet biokémiai vagy szemészeti élettani kutatómunka, illetve retinakutatás alapján készített, az elmúlt évben megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal.

A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél. A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja, és 2025-ben 2 díjat oszt ki: **szemészeti (retinakutatás)** és **biokémiai** témában. A díjakat és az okleveleket a Magyar Szemorvostársaság Kongresszusán adjuk át.

A pályázatok beadási határideje 2025. április 30., az SZTE ÁOK Szemészeti Klinika.

Dr. Sohár Nicolette címére: 6720 Szeged, Korányi fasor 10-11.

Szeged, 2024. 11. 25.

Dr. Sohár Nicolette  
az Alapítvány a Tudományos Szemészetért  
Kuratórium elnöke

**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](mailto:biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu)**