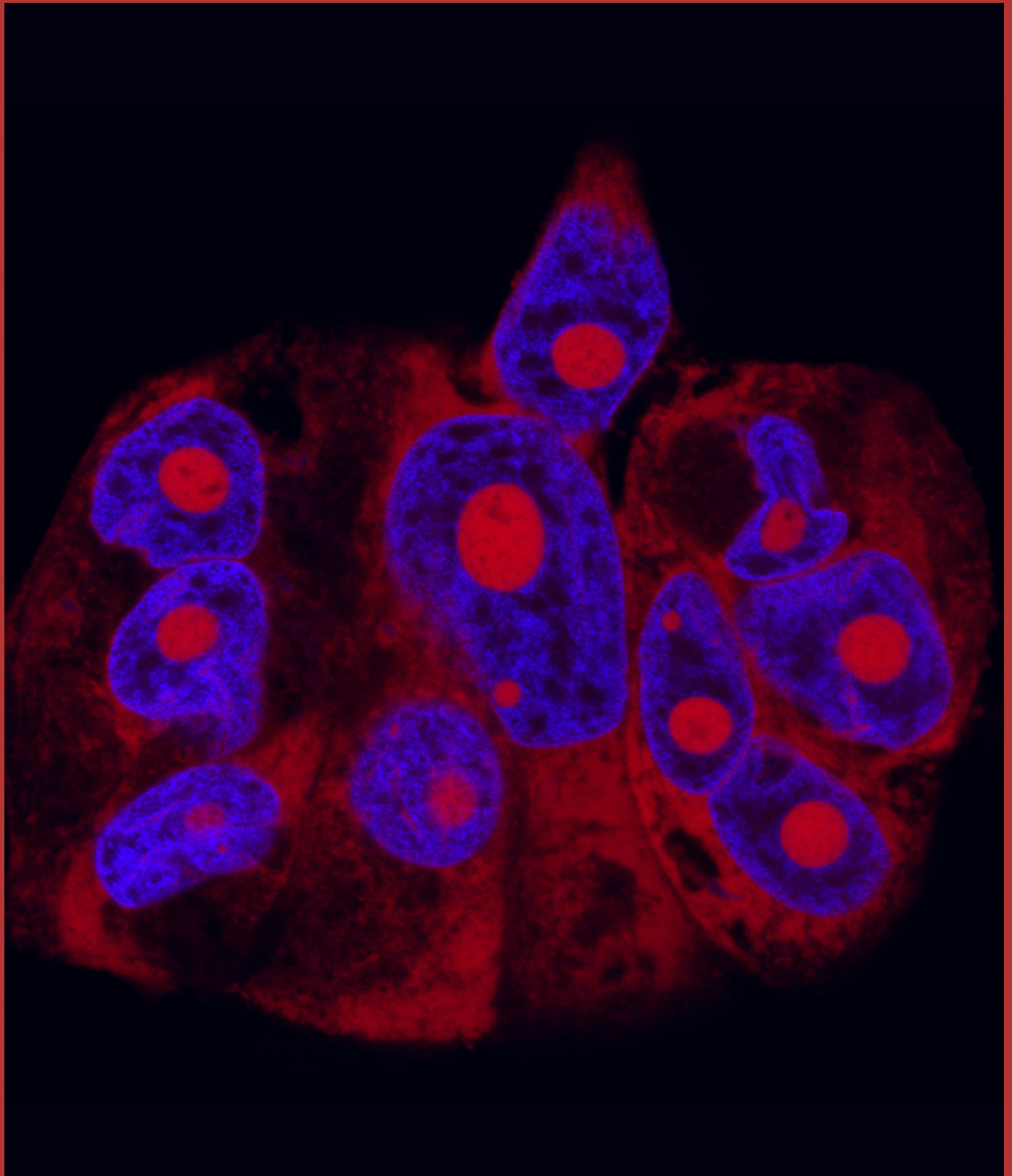


BIOKÉMIA

2025. JÚNIUS

XLIX. ÉVFOLYAM 2. SZÁM

A MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET INTERNETES FOLYÓIRATA



BIOKÉMIA

a Magyar Biokémiai Egyesület
internetes folyóirata

XLIX. évfolyam 2. szám
2025. június

Szerkesztőbizottság:

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

Örökös tiszteletbeli főszerkesztő:

Szűcs Mária

Főszerkesztő:

Alexa Anita (anita.alex@gmail.com)

Szerkesztőségi titkár:

Vas Virág

Rovatvezetők:

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

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

Szerkesztőségi e-mail cím:

biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu

Honlap:

www.mbkegy.hu

Felelős kiadó:

Dr. Buday László, az MBKE elnöke

Kiadja:

Magyar Biokémiai Egyesület
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

Az engedély száma:

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

Bemutakozás:

A 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 (elsőbbbséget élveznek a FEBS és a MBKE által szervezett események), konferencia beszámolók, hazai díjak és elismerések nyerteseinek bemutatása, munkacsoportok bemutatása, friss PhD disszertációk rövid összefoglalói fiatal kutatók tollából. Szerkesztőségünk várja olyan kéziratok, felhívások beérkezését, melyek a MBKE tagok számára érdekesek, hasznosak lehetnek. A lapszámok nyílt hozzáférésű (open access) formában kerülnek közlésre. A tudományos cikk rovatban megjelenő kéziratok szakértői lektorálást (peer review) követően jelenhetnek meg. A korábbi évfolyamok számai a MBKE honlapján (www.mbkegy.hu) kereshető formában elérhetőek.

Címlapkép:

A T47D emlőtumorsejtekben doxorubicin kezeléssel előidézett terápia-indukált szencencia eredményeképpen a több kisebb sejtmagvacská egyetlen nagy nukleóluszá olvad össze. A Nucleolus Bright Red festék az rRNS-ekhez kötődik, így erős fluoreszcenciát mutat a nukleólusokban (piros), de megjelöli a citoplazmikus RNS-eket is, ami intracelluláris háttérként jelentkezik. A sejtmagokat DAPI festés jelöli (kék). Nagyítás: 40x, Zeiss LSM 710 konfokális mikroszkóp. A felvételt készítette: Bajtai Eszter. Forrás: Bajtai et al., Molecular Cancer, 2025

Tartalomjegyzék

Szerkesztői rovat

3 Főszerkesztői levél

Akikre büszkék vagyunk

4 Kitüntetések, díjak
5 Boros Imre Miklós: Kutatói pályámról

Hazai tudományos műhelyek

10 Szűcs Mária: Nemzeti Tudósképző Akadémia
14 Orosz Ferenc: 75 éves a HUN-REN TTK Molekuláris Élettudományi (alias Enzimológiai) Intézet

Tudományos cikkek

19 Németh-Szatmáry Orsolya: Fázisszeparált riboszóma-naszcsensfehérje-komplexek viselkedése eltérő stresszhatásokra

PhD disszertációk bemutatása

25 Felhívás
26 Hoffka Gyula: A venezuelai ló-láz encephalitis vírus cisztein proteázának szerkezet-alapú vizsgálata
33 Keller Ilka: A magnézium-függő protein-foszfataz 1B modulálja a protein-arginin metiltranszferáz 5 aktivitását a miozin-foszfataz szabályozásán keresztül

Áttekintő közlemények a MBKE tagjainak tollából

42 Felhívás

Kreatív Sejtbiológia rovat

43 Nagy Nándor: Bemutakozik a ganglionléc sejt

Konferencia beszámolók

44 Alexa Anita: Beszámoló a 2025. évi Magyar Molekuláris Élettudományi Konferenciáról
52 Deák Péter: Élménybeszámoló 54. Membrán-Transzport Konferenciáról
54 Martinek Tamás, Hetényi Anasztázia: Beszámoló a Peptidkémiai Munkabizottság 2025. évi tudományos üléséről
56 Lukács András: Tájékoztató a májusi „Time-resolved spectroscopy meets time-resolved crystallography: the future of dynamic photobiology” című FEBS kurzusról

MBKE Junior Szekció

59 László Loretta, Nagy-Kanta Eszter és Deák Péter: MBKE Junior szekció 2025-ös tavaszi féléves tevékenysége

Felhívások

63 Új rovat indul „Kreatív Biokémia” címmel
64 Signaling Workshop Visegrádon
65 20th International Conference on Chiroptical Spectroscopy
66 MET-MBFT-MMVBT-MABIT joint conference
67 FEBS-IUBMB-enable Conference
68 Genetikai Műhelyek Magyarországon minikonferencia
69 FEBS3+ Meeting Belgrade
70 19th Central and Eastern European Proteomic Conference
71 Sejt-, Össejt- és Fejlődésbiológiai Konferencia Debrecenben
72 A Richter Neuroinflammációs Hálózat Labor PhD-hallgatót keres
73 Fórum rovat

Tisztelt Olvasóink, kedves Kollégák!

Mozgalmas tavaszt zárhatunk; egymást érték a konferenciák; amelyek hazánk nagyon szép városaiban - Egerben, Sümegen, Balatonszárszón, Pécsen - kerültek megrendezésre, és amelyekről igyekeztünk hírt is adni ebben a számunkban. Idén ünnepli 75. évfordulóját a volt Enzimológiai Intézet, a mai HUN-REN TTK Molekuláris Élettudományi Intézet. Az egész napos, nagyszabású rendezvényről Orosz Ferenc beszámolóját olvashatják.

Szűcs Mária örökös tiszteletbeli főszerkesztőnk bemutatja a Nemzeti Tudósképző Akadémiát (NTA).

Az Akikre büszkék vagyunk rovatban Boros Imre ír kutatói pályájáról - írását olvasva szinte a rekombináns géntechnológia izgalmas hőskorát élhetjük újra.

Tudományos cikként fogadják szeretettel Németh-Szatmári Orsolya írását (Szegedi Tudományegyetem), aki FEBS Open Bio poszterdíjas munkáját mutatja be.

Ismét két remek PhD-összefoglalót olvashatunk Hoffka Gyula (Debreceni Egyetem) és Keller Ilka (Debreceni Egyetem) jóvoltából. Várjuk más egyetemek végzős/végzett PhD-hallgatóinak a PhD-összefoglalóját!

Elindul a Kreatív sejtből rovat, melyben minden számban egy-egy érdekes sejttípus mutatkozik majd be mikroszkópos fényképes ismertetővel. A rovatvezető, Vas Virág arra kéri olvasóinkat, hogy az egészséges sejtek működését, szerkezetét vizsgáló kollégák küldjenek nekünk lenyűgöző mikroszkópos képeket, hogy minél több izgalmas sejttípus kerüljön reflektorfénybe a Biokémia hasábjain. Egy másik rovat indulását is tervezzük, Kreatív Biokémia címmel. Utóbbi célja, hogy humort, poént és kreativitást ötvözzön a tudománnyal, ezzel olvasmányosabbá téve az újságot és vidámságot csempészve a sorok közé. Ide is várjuk szeretettel olvasóink írásait, képeit, tudományos poénjait, ötleteit.

A HBS Juniorok aktív munkájáról is beszámolunk: mostani számunkban a tavaszi online és offline eseményeket foglalja össze a szekció vezetősége.

Nagyon sok hirdetést tartogatunk e számunk végére; jobbnál jobb konferencia felhívásokat, és még egy PhD-állás lehetőséget is.

Az MBKE szolgálati közleményét is fontos hírül adnom: Ismét megkérek mindenkit, hogy nézze meg, rendezte-e már az ideit, illetve a korábbi MBKE tagsági díjat. (PhD hallgatóknak és nyugdíjasoknak 2500 Ft, a többi tagnak 5000 Ft.) További információkért forduljanak az Egyesület titkárához, Réty Lillához (rety.lilla@ttk.hu). Az Egyesület számlaszámát a honlapon (www.MBKEGY.hu) is megtaláljuk a Tagság/Tagi információk fülénél.

Szerkesztőségünk életében egy fontos esemény is történt! Az egeri MÉT-konferencián a MBKE elnöke Szűcs Mária előző főszerkesztőnk „Örökös főszerkesztő” címmel jutalmazta. A lenti képen Mária látható, amint a szerkesztőség tagjainak a fele körbeveszi az egeri konferencián. Ritka alkalom, amikor a szerkesztőség tagjai - ha nem is teljes létszámmal -, térben és időben egyszerre jelen vannak, hiszen üléseinket negyedévente, a Covid bezárások óta, online formában tartjuk. Most búcsúzom, kívánok Olvasóinknak kellemes nyarat, feltöltődést és közben jó Biokémia olvasást!



**A Biokémia szerkesztőségének egy része
az egeri Molekuláris Élettudományi (MÉT) konferencián:**

Sarkadi Balázs, Vas Virág, Szűcs Mária, Alexa Anita és Erdődi Ferenc (balról jobbra)

Az MBKE tagjainak elismerései 2025. március 1. és 2025. június 15. között

Magyar Érdemrend Tisztikereszt polgári tagozat kitüntetést vehetett át:

- **Csala Miklós** biokémikus, molekuláris biológus, a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara Molekuláris Biológiai Tanszékének tanszékvezető egyetemi tanára, Nemzetközi Tanulmányi Igazgatóságának igazgatója,
- **Geiszt Miklós** kutatóorvos, a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara Élettani Intézetének tudományos igazgatóhelyettese, egyetemi tanár.

Széchenyi-díjat kapott **Duda György Ernő** virológus, a Szegedi Tudományegyetem és a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpontjának kutatója, immunológus, professor emeritus Magyarország számára kivételesen értékes tudományos pályája, az orvosi alapkutatások terén nemzetközileg is nagy jelentőségű kutatási eredményei, valamint kiemelkedő - többek között Nobel-díjas - kutatók pályáját elindító, példaadó utánpótlás-nevelői és oktatói tevékenysége elismeréseként.

Kintses Bálint az antibiotikum-rezisztens baktériumok ellen alkalmazható fágterápiával kapcsolatos kutatásaiért kapott **Straub-plakettet**, a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont elismerését.

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

Kutatói pályámról

Boros Imre Miklós

Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszék, SZTE, Szeged
Biokémiai Intézet, SZBK HUN-REN, Szeged
e-mail: imreboros53@gmail.com

Summary

The scientific community recently celebrated the 50th anniversary of the start of recombinant DNA technology. I feel privileged that my scientific career has almost completely overlapped with those 50 years, which led to the developments from gene cloning to genome engineering. These techniques indisputably revolutionized molecular biology and several other fields as well. I still have my first laboratory notebooks from 1975, which I used while working in the Nucleic Acid Research group of the Biological Research Centre in Szeged – in a group which pioneered the application of these techniques in Hungary. Fifty years have passed, and I am still interested in research questions I was exposed to there, concerning the regulation of gene expression. Here I reflect on the scientific adventures I had over these years while working on related topics in different laboratories. These included the Venetianer Pál-led Nucleic Acid group at BRC, Georges Khoury's lab at NCI, and my own laboratories at BRC and Szeged University. As time went by and science advanced the focus of my research shifted from questions that "why are some promoters of *E. coli* so strong", and "how can a retroviral enhancer and activator ensure preferred transcription of selected genes", to ones that "what gives the "flavor" of GCN4-containing acetyltransferase complexes" and "who is the "conductor" that signals to quiet the maternal and to give voice to the zygotic genome at the start of the life of a new organism"? In the search to find answers to them, in some cases I was lucky, while others less so. Nonetheless, the search itself was always exciting and satisfying, with unforeseen turns that led me from *E. coli* expression vectors to HIV and HTLV-related studies, through *Drosophila* histone modifier and terminator complexes, to cancer cells. During my fifty-year research career, I have been fortunate to work with a number of excellent senior and junior colleagues. I am deeply thankful to them, since they led me to familiarize myself with various experimental systems. These experiences proved invaluable when I became involved extensively in teaching. Here, when I thank the Tankó Béla prize for the HBS I wish to share the pride of receiving it with those – teachers, students, colleagues, family members – who contributed to my recognition by helping my work over the years. Thank you all!

Őszinte örömet okozott számomra a Magyar Biokémiai Egyesület Tankó Béla életműdíja (1. kép). Közelebbről ismerve a díjjal korábbi években elismertek egy részének munkáját tudom, hogy a kitüntetettek között jó társaságba kerültem. Köszönöm az elismerést!

Az életműdíj kicsit megkésett átvétele alkalmával pályafutásom eredményeit kellene összegeznem, bár ezt szívesebben hagynám másokra. Szívesen osztok meg inkább néhány gondolatot az olvasóval arról, hogy milyen hatások játszottak szerepet fél évszázadra kiterjedő kutatói pályám alakulásában.

Abban, hogy biológusnak jelentkeztem a Szegedi Egyetemre, meghatározó szerepet játszott Straub professzor egy cikke az épülő SZBK-ról, a valamikori Élet és Tudomány folyóiratban. Tokaji gimnazistaként olvastam ezt az írást, ami elbűvölt, mert egy csodálatos helyet és környezetet ígért, egy varázslatos tevékenységhez. Amikor néhány év múlva, mint 3. éves egyetemista diákkörösként dolgozni kezdtem a Biokémiai Intézetben, mindezt megvalósultnak éreztem. 1975-ben az SZBK még nagyon fiatal intézmény volt, lelkes kutatói és kutatást segítő munkatársi gárdával, akik egymásközötti kapcsolatában maximális demokratikus szellem és minimális tekintélyelv érvényesült. (Egy hallgató számára legalábbis ez így volt érzékelhető.) Szerettem ott dolgozni, és hosszú estéket töltöttem a laborban számos, csak kicsit idősebb

kutató, meg hasonló korú diáktársammal együtt. A lelkesedésemet meghatározta az, hogy a Venetianer Pál által vezetett Nukleinsav csoport - amihez csatlakoztam -, nagyon izgalmas területen dolgozott. Ez az időszak volt az *in vitro* DNS rekombináció hőskora. Csak néhány évvel korábban hozták létre az első fajok közötti hibrid DNS molekulákat, és a könnyen elsajátítható elv alapján elvileg minden elképzelhető és tervezhető volt, csak meg kellett találni az eszközt és a módszert a megvalósításhoz. Mindez a génsebészet - vagy génmérnökség - napi szinten átélt izgalmát jelentette. Az eszközök megtalálása a korai időszakban enzimek tisztítását, nukleinsavak *in vivo* és *in vitro* jelölését, fragmentumok elválasztását, DNS végek módosítását, és hasonlókat jelentett.



1. kép. Boros Imre Tankó Béla életműdíjat vesz át Buday Lászlótól, az MBKE elnökétől és Lontay Beátától az MBKE főtitkárától.

A módszerek naponta fejlődtek a reakcióterfogatok tized milliliterekről néhány mikroliterre történő redukálásán át, a gélelektroforézis kukacoktól, DNS „farkazástól” és hasonló trükköktől, lépésről-lépésre. Egy platinahuzal darab, ami elektródnak volt használható, vagy néhány üveg mikropipetta, kincsnek számított a laborban. (Nehéz ma elképzelni, hogy nem volt mindig Eppendorf cső, meg állítható pipetta, eldobható tippekkel.) Egy rendkívül izgalmas időszak volt ez. Kis túlzással csak jelen kellett lennem és odafigyelni az ebéd utáni kávészünetben, meg a délutáni teán, és értesülhettem a rohamos léptekkel fejlődő molekuláris biológia legfontosabb új eredményeiről és módszereiről. Mi több, nem kellett nagy bátorság már hallgatóként hozzászólni a szakmai diskurzusokhoz. Pont úgy, ahogy azt Straub írta abban az Élet és Tudomány cikkben. A diszkussziók témája pedig igen széles volt. A tudományterület olyan kérdései és eredményei kerültek napirendre, mint az *in vitro* DNS rekombináció veszélyei, a használt elnevezések magyarosítása, nem is beszélve a szenzációs tudományos újdonságokról, mint pl. a szabdalt gének felfedezése és a cDNS-készítés, az új típusú fág és cosmid vektorok, blotolási technikák, DNS szintézis és nukleotidsorrend meghatározási módszerek és sok-sok egyéb, akkor teljesen új, mára általánosan ismert téma. Az új módszerek közül sok - számos Magyarországon elsőként - alkalmazásra került a csoportban, így a Nukleinsav csoport egy országosan, sőt azon túl is elismert központtá vált, ahova hazai és külföldi egyetemekről és kutatóintézetekből jöttek kutatók tanulni. Jellemzi a csoport akkori helyzetét, hogy a 70-es évek közepén a restriktions enzimekről rendezett nemzetközi konferenciát, amin a terület két később Nobel-díjat nyert szakértője is részt vett.

Az *in vitro* DNS rekombinációs módszerek bevezetése nem önmagáért volt természetesen, hanem kutatási célokat szolgált, amelyekből én a coli baktérium rRNS molekuláinak szintézisére

vonatkozó vizsgálatokba kapcsolódtam be. A tudományos kérdés az volt, hogy milyen génműködés szabályozza az esetenként igen nagy mennyiségű rRNS szintézisét, összhangban a baktériumkultúra növekedési sebességével. A válaszhoz az rRNS szintézisét biztosító gének – rDNS, vagy rRNS operon – izolálására és a szabályozó régió vizsgálatára volt szükség. Az 1975-85 közötti időszakban a csoport ebben jelentős előrehaladást ért el. Legfontosabb hozzájárulásom egy *in situ* restrikciós hasítási térkép elkészítése volt a hét rDNS-ről [1], és annak felismerése, hogy nagy kópiaszámú plazmidba épített teljes rRNS-operont nem tolerálnak a sejtek, de az operon nagy részét eltávolítva, a szabályozó régiók - promóterek és terminátorok – stabilan fenntarthatóak rekombináns plazmidban, és így vizsgálhatók [2]. Munkatársaimmal így számos érdekes megállapítást tehettünk az rRNS operonok nagyon intenzív transzkripcióját biztosító promóterekről és a hasonlóan hatékony transzkripció terminátor régióiról.

Az rRNS-operonok promótereiről megszerzett ismeretek gyakorlati hasznosítása volt ezek alkalmazása, idegen fehérjék termeltetésére, baktérium sejtekben [3]. Az expressziós vektor fejlesztés egyik közvetlen oka egy kihívás volt a Nukleinsav csoport *in vitro* DNS rekombináció terén szerzett ismereteinek gyógyszeripari alkalmazására: a humán inzulin baktériumban történő termelésére. Mai szemmel nehéz valóban értékelni ezt a kihívást. Akkor, a hetvenes-nyolcvanas évek fordulóján, a hidegháború időszakában, „népgazdasági igény” indokolta, visszautasíthatatlan ajánlatnak tűnt. Bár a befektetett energia megtérülése a projekt kezdetétől kétséges volt, én fiatalos lelkesedéssel vettem részt az inzulin programban, és több éven át - esetenként szinte reménytelennek tűnő megközelítéseket használva - igyekeztem inzulin cDNS darabot izolálni. Ez volt kutatói pályám egyik legintenzívebb, laborban töltött időszaka. Közlemény nem származott belőle, de sok tapasztalatot gyűjtöttem vele, és egy véletlen mutáció formájában - ami nagy kópiaszám mutáns plazmid vektor izolálásához vezetett [4] - még a kutatói szerencse is mellém állt ezekben az években.

Tíz évet eltöltve a Nukleinsav csoportban felkészültnek éreztem magam egy külföldi kalandra. Természetes volt az SZBK-ban, hogy a fiatal munkatársak hosszabb idejű külföldi tanulmányutat tegyenek. Főnököm, Venetianer Pál tanácsára Bethesdában, az NIH-ban kezdtem eukarióta transzkripción dolgozni. Az NCI Molecular Virology Laboratóriumot George Khoury vezette, aki az egyik legkiválóbb vezető kutató volt, akivel pályám során találkoztam. A problémakör - amivel ott foglalkozni kezdtem - a kicsivel korábban felfedezett humán rákkeltő vírus (HTLV-I) transzkripciójára és enhancerekre vonatkozott. A vírus nem tartalmaz tipikus onkogént, helyette egy transzkripciót szabályozó fehérjével okozza fehérvérsejtek proliferációját. Munkatársaimmal kimutattuk, hogy a virális aktiváló fehérje (Tax) nem kötődik DNS-hez, de sejt eredetű fehérjékkel együttműködve igen hatékony transzkripció aktivátor [5]. A későbbiekben – részben az SZBK-ban, részben Clevelandben a CWRU-n dolgozva – több új megállapítást tettünk a HTLV-I és a rokon BLV Tax fehérjékről, azonosítva a sejt eredetű faktorokat, amivel kölcsönhatnak, jellemezve a kölcsönhatásukat és a DNS szabályozó részeket, amelyeken át a kölcsönhatások megvalósulnak és fokozzák a génműködést [6,7,8].

Két hosszabb és számos rövidebb út során összesen közel hét évet dolgoztam amerikai laboratóriumokban. Jellemző volt erre az időszakra az AIDS elleni küzdelem kezdete, a HIV felfedezése körüli vita és a Humán Genom Projekt kezdete. Ezek és hasonló témák az igen népes Khoury-laborban gyakran voltak napirenden. George korai halála azonban a labor váratlan megszűnéséhez vezetett.

Hazatértemkor, a 90-es évek közepén megoldhatatlannak tűnt a retrovírusokkal végzett kutatás itthoni folytatása. Bár az SZBK Biokémiai Intézet helyet biztosított humán patogén vírusokkal végzett munkának, megfelelő laboratóriumi környezet kialakítására nem volt lehetőség. A nehéz helyzetben a kiterjedt együttműködések jelentettek számomra túlélést a pályán [9,10,11,12]. Ezeken át ismerkedtem meg a Drosophila rendszerrel. Szabad Jánossal együtt dolgozva, az általa izolált, anyai hatású muslica mutánsok genetikai és molekuláris jellemzésén. Ennek során egy alapos bevezetőt kaptam a Drosophila genetikai analízis lehetőségeibe, és egyidejűleg egyre fokozottabban bekapcsolódtam egyetemi oktatásba is. Így három-négy év felkészülést követően elfogadtam az SZTE TTI Kar hívását, és vállalkoztam a molekuláris biológiai képzés szervezésére. Megtartva munkacsoportom egy részét az SZBK-ban, egy nagyobb létszámú csoportot szerveztem az egyetemen. Tudományos érdeklődésem ekkortól a génműködés-szabályozás vizsgálatának akkor induló új irányvonala, a kromatin-szerveződés és génműködés kapcsolatának kérdéseire irányult. Csoportom mindkét része ezzel kapcsolatos problémákkal foglalkozott, az egyetemen elsősorban Drosophila modellt használva, az SZBK-ban pedig emlős sejt modelleket. Munkánkban viszonylag rövid időn belül sikert értünk el a Drosophila hiszton acetil-transzferáz komplexek jellemzésével [13], és ennek köszönhetően több EU-s együttműködési programban támogatást nyertünk, és széleskörű nemzetközi kapcsolatrendszert építhettünk ki. A kromatin-szerveződés és módosítások génműködésre kifejtett hatásának vizsgálata – az epigenetika hatások kutatása – kutatói pályám teljes további részében érdeklődésem fókuszában maradt. Munkacsoportunk számos közleményben írt le muslica hisztont módosító enzimeket, jellemzett ilyeneket tartalmazó komplexeket, és mutatta ki egyes hiszton módosítások hatásait egyedi géneken vagy genom szintű transzkripció változásokban. Az GCN4 acetil-transzferázt tartalmazó SAGA és ATAC komplexekkel az ezredfordulón elkezdett munkánktól a 2020 évek elejére elértünk alternatív H4 és H1 hisztonok teljes genomra kiterjedő használatával megvalósuló szabályozások leírásáig, amit a transzkripciós memória kialakításában és az egyedfejlődési programban bekövetkező átkapcsolásban tartunk jelentősnek [14,15]. A magasabbrendű sejtekre jellemző epigenetikai szabályozás terén munkáink legnagyobb része a daganatsejtekre jellemző hiszton módosítások meghatározására, illetve azok hatásának leírására vonatkozott [16, 17,18].

Az SZBK-val és az SZTE-vel való egyidejű kapcsolatom ideális lehetőséget biztosított munkacsoportom tagjai számára, hogy a két szorosan együttműködő labor közül válasszanak, és az egyes kísérletek igénye szerint dolgozzanak hol itt, hol ott. Hasonlóan igen szerencsésnek találtam ezt a kettős kapcsolatot az oktatási feladatok megoldásában. 1998-tól molekuláris biológiai oktatási programok kialakítását és megvalósítását koordináltam az egyetemen BSc, MSc és PhD programokban. Az alap és haladó molekuláris biológia kurzusok elméleti és gyakorlati programjainak kialakításán és oktatásának megvalósításán túl ez nagyszámú, egy-egy speciális szakterületet ismertető kurzus szervezését és vezetését is jelentette. Munkacsoportom tagjaitól sok segítséget kaptam ebben, és hasonlóan sokat segítettek az SZBK-ban dolgozó kollégáim is. Számosan közülük lelkesen, ellenszolgáltatás nélkül vettek részt oktatási programok kialakításában és megvalósításában egyaránt. Most is köszönöm munkájukat. Tevékenységük jelentős hozzájárulást jelentett ahhoz, hogy ma több szakon hallgatók nagy számban ismerkedhetnek meg a modern molekuláris biológiával az SZTE programjaiban, és sokan közülük ezt a területet választják kutatói pályaként.

Visszatekintve 50 éves kutatói pályámra, szerencsésnek tartom magam, hogy a molekuláris

biológia látványos fejlődését átéltem nemzedék tagja vagyok. Amikor érdeklődésem a kutatás felé fordult, a rendelkezésre álló módszerekkel a génműködés-szabályozás vizsgálata két makromolekula - egy DNS darab és egy fehérje - kölcsönhatásának analízisét tette lehetővé. Ma sok alegységes fehérjék komplexei sokaságának teljes genomra kiterjedő hatásairól tudunk változatos módszerekkel információt gyűjteni. Érdekes volt átélni a módszerek gazdagodását, ami mindehhez vezetett, és egy kicsit hozzájárulni az új ismeretekhez, miközben az élő rendszerekről tanultunk. Köszönet mindenkinek, aki segítségemre volt ebben!

Irodalomjegyzék

- [1] Boros I, Kiss A, Venetianer P. (1979) Physical map of the seven ribosomal RNA genes of *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Res.* **6(5)**:1817-30.
- [2] Boros I, Kiss A, Sain B, Somlyai G, Venetianer P. (1983) Cloning of the promoters of an *Escherichia coli* rRNA gene. New experimental system to study the regulation of rRNA transcription. *Gene.* **22(2-3)**:191-201.
- [3] Boros I, Lukacsovich T, Baliko G, Venetianer P. (1986) Expression vectors based on the *lac* fusion promoter. *Gene.* **42(1)**:97-100.
- [4] Boros I, Pósfai G, Venetianer P (1984) High-copy-number derivatives of the plasmid cloning vector pBR322. *Gene.* **30(1-3)**:257-60.
- [5] Jeang KT, Boros I, Brady J, Radonovich M, Khoury G. (1988) Characterization of cellular factors that interact with the human T-cell leukemia virus type I p40x-responsive 21-base-pair sequence. *J Virol.* **62(12)**:4499-509.
- [6] Marriott SJ, Boros I, Duvall JF, Brady JN. (1989) Indirect binding of human T-cell leukemia virus type I tax1 to a responsive element in the viral long terminal repeat. *Mol Cell Biol.* **9(10)**:4152-60.
- [7] Paca-Uccaralertkun S, Zhao LJ, Adya N, Cross JV, Cullen BR, Boros IM, Giam CZ. (1994) In vitro selection of DNA elements highly responsive to the human T-cell lymphotropic virus type I transcriptional activator, Tax. *Mol Cell Biol.* **14(1)**:456-62.
- [8] Boros IM, Tie F, Giam CZ. (1995) Interaction of bovine leukemia virus transactivator Tax with bZip proteins. *Virology.* **214(1)**:207-14.
- [9] Polgár L, Szeltnér Z, Boros I. (1994) Substrate-dependent mechanisms in the catalysis of human immunodeficiency virus protease. *Biochemistry.* **33(31)**:9351-7.
- [10] Vigh L, Literáti PN, Horváth I, Török Z, Balogh G, Glatz A, Kovács E, Boros I, Ferdinándy P, Farkas B, Jaszlits L, Jednákovits A, Korányi L, Maresca B. (1997) Bimocloamol: a nontoxic, hydroxylamine derivative with stress protein-inducing activity and cytoprotective effects. *Nat Med.* **3(10)**:1150-4.
- [11] Rakonczay Z Jr, Takács T, Iványi B, Mándi Y, Pápai G, Boros I, Varga I, Jost K, Lonovics J. (2002) Induction of heat shock proteins fails to produce protection against trypsin-induced acute pancreatitis in rats. *Clin Exp Med.* **2(2)**:89-97.
- [12] Mathe E, Boros I, Josvay K, Li K, Puro J, Kaufman TC, Szabad J. (1998) The Tomaj mutant alleles of alpha Tubulin67C reveal a requirement for the encoded maternal specific tubulin isoform in the sperm aster, the cleavage spindle apparatus and neurogenesis during embryonic development in *Drosophila*. *J Cell Sci.* **7**:887-96.
- [13] Muratoglu S, Georgieva S, Pápai G, Scheer E, Enünlü I, Komonyi O, Cserpán I, Lebedeva L, Nabirochkina E, Udvardy A, Tora L, Boros I. (2003) Two different *Drosophila* ADA2 homologues are present in distinct GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Mol Cell Biol.* **23(1)**:306-21.
- [14] Ábrahám A, Villányi Z, Zsindely N, Nagy G, Szabó Á, Bodai L, Henn L, Boros IM. (2022) Despite its sequence identity with canonical H4, *Drosophila* H4r product is enriched at specific chromatin regions. *Sci Rep.* **12(1)**:5007.
- [15] Henn L, Szabó A, Imre L, Román Á, Ábrahám A, Vedelek B, Nánási P, Boros IM. (2020) Alternative linker histone permits fast paced nuclear divisions in early *Drosophila* embryo. *Nucleic Acids Res.* **48(16)**:9007-9018.
- [16] Toth M, Boros IM, Balint E. (2012) Elevated level of lysine 9-acetylated histone H3 at the MDR1 promoter in multidrug-resistant cells. *Cancer Sci.* **103(4)**:659-69.
- [17] Igaz N, Kovács D, Rázga Z, Kónya Z, Boros IM, Kiricsi M. (2016) Modulating chromatin structure and DNA accessibility by deacetylase inhibition enhances the anti-cancer activity of silver nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces.* **146**:670-7.
- [18] Huliák I, Bodai L, Csepán M, Kovács D, Szabó A, Tiszlavicz L, Lázár G, Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Boros IM, Kiricsi M. (2019) Genetic, epigenetic and transcriptional comparison of esophagus tumor-associated and adjacent normal myofibroblasts. *Oncol Rep.* **41(2)**:839-852.

Nemzeti Tudósképző Akadémia

Szűcs MáriaBiokémia újság
Örökös tiszteletbeli főszerkesztő**Summary**

In recent years, there has been growing concern about waning interest in science among young people. To address this issue, The National Academy of Scientist Education (NASE) have established a seamless continuum of science education, from early high school exposure to advanced graduate program training. The core principles are early sensitization, knowledge transfer and real-world application tailored to different age groups. Scientific conferences with internationally recognized scientist, among them Nobel Prize laureates are organized twice a year in Szeged. The XXIV. Meeting of Nobel Laureates and talented students was held 6-8 April 2025 in Szeged with 2000 participants.

Keywords: biomedical science, multigenerational systems education, teaching, mentorship, theoretical and practical training, cohesive and continuous learning, pathway

A Nemzeti Tudósképző Akadémia (NTA) egy nemzetközileg is egyedülálló tehetséggondozó program, melynek célja az orvosbiológiai kutatások iránt érdeklődő tehetséges fiatalok felkarolása, tudományos munkájuk támogatása, a tudós életpálya modell vonzóvá tétele, és hosszabb távon a fiatal kutatók Magyarországon tartása [1, 2].

A programot Szent-Györgyi Albert Nobel-díjának 75. évfordulójához kapcsolódva Szegeden hozták létre, hogy újra vonzóvá tegye a fiatalok számára a tudományos életpályát. Akkor a rendezvényre 9 Nobel-díjas tudóst sikerült meghívni. A jogelőd Szegedi Orvosbiológiai Kutatások Jövőjéért Alapítvány 2013-ban létrehozott Szegedi Tudós Akadémia Programja az évek alatt felsorakoztatott eredményei alapján elérkezett oda, hogy minden humán élettudományi felsőoktatással rendelkező város (Budapest, Pécs, Debrecen, Szeged) bevonásával 2021. szeptembertől országos Nemzeti Tudósképző Akadémia programmá bővüljön.

Az NTA képzését működtető Nemzeti Orvosbiológiai Alapítvány szakmai vezetése:

- Bert Sakmann, képzési főigazgató, Nobel-díjas sejtfiziológus, Max Planck Institute für Neurobiologie, München,
- Varró András, stratégiai igazgató, a kuratórium elnöke, a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetének professor emeritusa,
- Hegyi Péter, programigazgató (az NTA program kidolgozója), a Semmelweis Egyetem és a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karainak egyetemi tanára és a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Karának egyetemi tanára.

Az Alapítvány biztosítja, elősegíti, támogatja:

- tudományos konferenciák szervezését,
- tudományos díjak megalapítását,
- oktatási, kulturális programok szervezését,
- a hazai kutatói pálya vonzóbbá tételét,
- kutatási programok finanszírozását,

- a fiatal tehetségek felkutatását,
- a fiatal tehetségek Magyarországon tartását, képzését,
- a gimnáziumok, egyetemek, kutatóintézetek közötti szorosabb kapcsolat kialakítását,
- hogy Magyarországnak ismét Nobel-díjas kutatója legyen,
- hasonló célkitűzésekkel rendelkező nemzetközi szervezetekkel való szakmai együttműködés kialakítását,
- a lakosság tudomány iránti érzékenyítését,
- kollégium működtetését, üzemeltetését,
- tudományos táborok szervezését diákok részére.

Az NTA oktatási folyamatainak egyik lényeges újszerűsége, hogy a kutatásban tehetséges diákokat középiskolás koruktól kezdve vezeti végig a tudóssá válás lépcsőfokain.

Az országos lefedettségű gimnáziumi hálózati rendszer a NTA alapja. Reguláris munkájuk mellett óriási erőfeszítést tesznek a gimnáziumi tanárok annak érdekében, hogy felfedezzék a tehetségeket. A gimnáziumi programrészben országosan több, mint 1000 középiskolás diák képzése zajlik.

A gimnazisták képzése 7 Országos Képzési Központban (OKK) (Debrecenben, Gödöllőn, Hódmezővásárhelyen, Pécsen, Szombathelyen és Szegeden két intézményben), valamint 24 Területi Képzési központban (TKK) zajlik. A TKK-okat a Szent-Györgyi Vezető tanárok irányítják, akiknek legfőbb feladata azon középiskolás diákok felkutatása és mentorálása az adott régióban, akik kiemelten érdeklődnek a természettudományok iránt, és a későbbiekben esetlegesen a kutatói életpályát szeretnék választani.



1. ábra. Az NTA 7 Országos, és a 24 Területi Képzési Központja [1].

A legtehetségesebb diákok a felsőoktatási szinten is folytathatják a programot. Itt a hallgatók Mentorokat kapnak, és a tantervüket úgy alakítják ki, hogy legalább havi 40 órányi időt tudjanak kutatási projektekre fordítani. A programba felvételt nyert egyetemisták – Szent-Györgyi hallgatók – és doktoranduszok az adott város – Budapest, Debrecen, Pécs, Szeged – egyetemének kutatólaboratóriumaiban, illetve a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpontban vagy a budapesti HUN-REN Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetben végezhetnek kutatómunkát.

A Vezető tanárok, Mentorok által szervezett rendszeres elméleti és gyakorlati képzésekhez az Akadémia folyamatosan biztosítja a szakmai háttérrel.

Az NTA által kitűzött multigenerációs tehetséggondozó program részleteiről a világ egyik legrangosabb élettudományi folyóirata is beszámolt [3], lásd [itt](#). A cikk kiemeli, hogy a középpontban a tapasztalati alapú tanulás áll, a cél pedig az, hogy a diákok lássák a tudományt, az orvostudomány egyes területeit működés közben. A programban részt vevő diákok rendszeresen részesülnek laboratóriumi képzéseken, egyetemek és helyi kórházak klinikai gyakorlatába kapnak betekintést, az inspirációjukat pedig kiváló kutatókkal (köztük Nobel-díjas tudósokkal) való személyes találkozások és előadások segítik.

A tudomány legújabb vívmányait ismerhetik meg a fiatalok az NTA programjain. A Nobel-díjasok és tehetséges diákok találkozó-sorozata a kutatói életpályák bemutatására is alkalmas. Az Akadémia 2025. április 6-8. között rendezte meg a Nobel-díjasok és tehetséges diákok XXIV. találkozóját Szegeden, amelynek programja [itt](#) látható. Az eseményen több mint ezernégyszáz diák vehetett részt csaknem nyolcvan középiskolából, és jelen volt mintegy százharminc egyetemi hallgató is, akik az NTA egyetemi képzési helyszíneiről, Budapestről, Debrecenből, Pécsről és Szegedről érkeztek. Részt vett a példamutatóan megszervezett, élménydús, angol nyelvű konferencián sok-sok NTA-s tanár, mentor és junior mentor, egyetemi oktató, kutató.

Az eseményt, április 7-én Sulyok Tamás, Magyarország köztársasági elnöke nyitotta meg, majd Botka László, Szeged Megyei Jogú Város polgármestere is beszédet mondott.

A tudományos konferencián elsőként *Dan Shechtman* izraeli kémikus tartott előadást. A Technion (Izraeli Műszaki Egyetem) anyagtudományi professzora 2011-ben nyerte el a kémiai Nobel-díjat a kvázikristályok felfedezéséért, ami korszakalkotó eredmény volt. A második előadó, *Joachim Frank* német származású amerikai biokémikus, az egyrészcseks krio-elektronmikroszkópia megalapítója, aki 2017-ben megosztva vehette át a legrangosabb kémiai elismerést. Őt *Dennis Lo* molekuláris biológus, a Hongkongi Kínai Egyetem rektorhelyettese és elnöke követte, aki a non-invazív magzati diagnosztika terén végez kiemelkedő kutatásokat. A következő előadó, *Sir Richard Timothy Hunt* 2001-ben Paul Nurse-szel és Leland H. Hartwell-lel megosztva nyerte el az orvostudományi Nobel-díjat a sejtciklus szabályozását végző fehérjék felfedezéséért. Az utolsó előadó *David Weinberg*, a philadelphiai Fox Chase Rákközpont Orvosi Osztályának elnöke, akinek kutatásai középpontjában új szűrési módszerek kidolgozása áll bizonyos emésztőrendszeri daganatos megbetegedések korai felismerése érdekében. Valamennyi előadó a kutatási eredményeik bemutatása mellett személyes hangvételben beszélt magánéleti kérdésekről, a karrierjük alakulásáról, sikerekről, buktatókról, és örömmel válaszoltak a hallgatóság által feltett kérdésekre.

A konferencia után a Szegedi Nemzeti Színházban tartott gálaműsort élvezhették a résztvevők. Hagyomány, hogy a tavaszi Nobel-díjas találkozón osztják ki az NTA Talentum-díjait. Ezt az elismerést az NTA szakmai vezetése és a Nemzeti Orvosbiológiai Alapítvány kuratóriuma ítéli oda azoknak a kutatóknak, akik az elmúlt egy-két évben nemzetközi szintű felfedezést tettek. Az idén 4 díjat osztottak ki: Helyes Zsuzsanna, a Pécsi Tudományegyetem professzora és Tékus Valéria, az egyetem tudományos munkatársa a specifikus neuroinflammatorikus útvonalak, mint potenciális gyógyszercélpontok azonosításáért megosztva kapta meg az elismerést. Balla Józsefet, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karának professzorát a hidrogén-szulfid aortabillentyű-betegségben és a billentyűsejtek meszesedésének szabályozásában játszott szerepének feltárásáért díjazták. Díjazták Kelemen Lórándot, a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont tudományos főmunkatársát is, aki olyan rugalmas mikrorobotokat fejlesztett ki, amelyek használhatóak optikai csapdázáshoz és 3D egysejtes kölcsönhatásvizsgálatokhoz is. Györffy Balázs, a Semmelweis Egyetem Bioinformatikai Tanszékének vezetője is átvehetett Talentum-díjat olyan integrált transzkriptomikai adatbázis kifejlesztéséért, ami segíti a prognosztikai biomarkerek és terápiás célpontok azonosítását rákos megbetegedéseknél.

A háromnapos rendezvény során a tudományos konferencia mellett találkozón, laboratóriumi gyakorlatokon is részt vehettek a diákok.

Jelen sorok írója személyesen is élvezhette a konferencia magas szintű programját és örömmel látta a diákok lelkes részvételét. Az NTA működéséhez további sok sikert és sok tehetséges, a kutatói életpályát hivatásnak választó diákot kívánunk!

Irodalomjegyzék

- [1] <https://www.edu-sci.org/>
- [2] <https://www.facebook.com/nemzetitudosakademia/>
- [3] Hegyi, P., Varró, A. (2024) Systems education can train the next generation of scientists and clinicians, *Nat Med* **30**, 3399–3400.

75 éves a HUN-REN TTK Molekuláris Élettudományi (alias Enzimológiai) Intézet

Orosz Ferenc

tudományos tanácsadó
HUN-REN, Természettudományi Kutatóközpont,
Molekuláris Élettudományi Intézet
e-mail: orosz.ferenc@ttk.hu

Summary

The Institute of Molecular Life Sciences (formerly Institute of Enzymology) of the Research Centre for Natural Sciences, HUN-REN turns 75 this year. The legal predecessor of the institute, the Institute of Biochemistry of the Hungarian Academy of Sciences (HAS) was established on June 1, 1950, as the very first institute of the academic research network. The institute commemorated its 75th anniversary with a volume chronicling its past and present, and an international conference, held on 31 May, where László Buday, Director General of the research center, and Academician Pál Venetianer gave an objective and subjective overview of the history of the institute. The series of scientific lectures was started by Nobel laureate (2023) Karikó Katalin, followed by Ole H Petersen (Cardiff), Richard G Pestell (Doylestown), Michael Gottesman (NIH), Gregory A Petsko (Harvard Medical School), Yiming Bao (Beijing), János Hajdú (Uppsala) and András Nagy (Toronto). Some of the institute's young and middle-generation successful researchers also had the opportunity to give presentations (Sándor Spisák, András Füredi, Eszter Németh, Gergely Róna, Kornélia Szabó, László Dobson).

A Természettudományi Kutatóközpont Molekuláris Élettudományi Intézet (amely kevesebb, mint két éve viseli ezt a nevet) kettős évfordulót ünnepel: egyrészt a magyar tudományosság egészével együtt emlékezik meg az MTA alapításának 200 éves jubileumáról, másrészt saját 75. születésnapját is idén tartja. Az intézet jogelődje, az MTA Biokémiai Intézet 1950. június 1-én jött létre. Ez volt az MTA legelső intézete; volt ugyan néhány korábban alakult kutatóintézet, azonban ezeket csak később integrálták az akadémiai kutatóhálózatba. Az intézet különböző neveken és telephelyeken valamivel több, mint 69 évig működött az MTA égisze alatt. Legtovább az MTA SZBK Enzimológiai Intézet névre hallgatott (1978-2011), a ma már legendás Karolina úti helyszínen (1957-2014).

A Biokémia olvasói utoljára 2011-ben kaptak átfogó képet az intézet működéséről, "Hazai tudományos iskolák: az MTA SZBK Enzimológiai Intézete" címmel [1]. Ott bőséges részletek találhatók az intézet múltjáról, a kutatás minőségét garantáló személyiségeiről, így a Kijevből hazahívott, Sztálin-díjas, intézetalapító *Szörényi Imréről*; a nemcsak az intézetnek, hanem a magyar élettudományoknak is irányt adó, az intézetet negyedszázadon át igazgató *Straub F. Brunóról* (aki a Magyar Népköztársaság Elnöki Tanácsának utolsó elnöke is volt); az intézetet a politikai és akadémiai rendszerváltáson biztos kézzel átvezető, 17 éven át igazgató *Friedrich Péterről* (akinek a nevét ma az intézet kiváló kutatóinak adományozható díj viseli), és sok mindenki másról. 2011 óta sok víz lefolyt a Dunán; a rákövetkező évben az akkor önálló intézet az MTA Természettudományi Kutatóközpont része lett, majd el is költözött a Karolina útról a mai helyére, a látgymányosi kampuszra, 2019-től kezdve pedig sokszor számunkra is követhetetlen módon változott az irányító szerv: ELKH, MKH, HUN-REN. Végül az intézet neve – alkalmazkodva a tényleges helyzethez, miszerint az enzimológia ma már csak töredék részét képezi az itt folyó kutatásoknak – is megváltozott, a jelenlegi igazgató, *Hunyady László* kezdeményezésére, Molekuláris Élettudományi Intézetre. Evvel párhuzamosan belső átalakulások is történtek:

Egyrészt az elnyert pályázatok révén összesen nyolc Lendület kutatócsoport épült be az intézetbe, amelyek ma már a csoportok számának felét jelentik, másrészt a TTK Molekuláris Farmakológiai Intézetének felbomlásával több kutatócsoportot az Enzimológiai Intézet vett át. E csoportok nagyobb részének a munkássága korábban is erősen kötődött az intézethez, még az Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézet és az Enzimológiai Intézet közötti együttműködés során.

A Molekuláris Élettudományi Intézetben 2025-ben 78 (vesd össze: 2011-ben 42!) minősített kutató, köztük 6 akadémikus (2011: 3) és 12 (2011: 11) akadémiai doktor dolgozott. Vezető munkatársaink négy egyetemen (ELTE, SOTE, BME, PPKE) oktatnak is, így hagyományosan sok egyetemi hallgató készíti el itt diplomamunkáját, majd PhD-értekezését; eddig 183 PhD értekezés született az intézetben. A számszerű fejlődés elvitathatatlan. Azt gondoljuk, hogy ez a minőségre is áll; helyünket az országban és a világban az is jelzi, hogy a SCImago Institutions összesített nemzetközi rangsorában az elsők között állunk a magyar intézmények között.



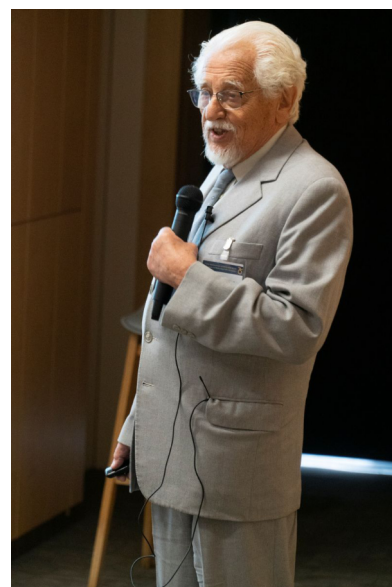
1. kép. Freund Tamás az MTA elnöke és Hunyady László a Molekuláris Élettudományi Intézet Igazgatója.

Hadd idézzem (szó szerint) a 2011-es, az intézetet bemutató cikk zárószóit, amelyek – a telephelyváltást kivéve – mit sem vesztek aktualitásukból. „Intézetünk nagy változások előtt áll. (...) új szervezeti keretekben és (...) új telephelyen, (...) folytatja tevékenységét. (...) Bízunk benne, hogy ez a kutatás infrastrukturális háttérének további erősödésével jár majd, és (...) az új adminisztratív keretek legalábbis nem hátráltatják az intézetben eddig folyó magas színvonalú munkát és kutatási szabadságot.”

Mivel ez az írás a Biokémiában, a Magyar Biokémiai Egyesület (MBKE) lapjában jelenik meg, feltétlenül ki kell térnem arra, hogy az Egyesület működése elválaszthatatlan az Intézettől. Az 1981-es egyesületalapítástól eltelt 45 év során 30 éven keresztül az Enzimológiai Intézetből került ki az MBKE elnöke! *Szabolcsi Gertrud* 1981-1986, *Friedrich Péter* 1990-2005 között töltötte be a tiszteket; *Buday László* pedig 2015 óta az MBKE vezetője. Mindhárom akadémikus a magyar biokémiai kutatás meghatározó személyiségei közé tartozott/tartozik.

Egy nap híján pontosan 75 évvel az alapítás után az intézet nemzetközi konferenciával emlékezett meg az évfordulóról. Az ünnepi rendezvényen *Hunyady László* igazgató, *Freund Tamás* MTA elnök és *Gulyás Balázs* HUN-REN elnök köszöntöit követően *Buday László*, a HUN-REN TTK főigazgatója, korábban maga is több, mint egy évtizeden át az Enzimológiai Intézet igazgatója tekintette át röviden a 75 év történéseit, az intézet szakmai fejlődését. Az intézettel kapcsolatos személyes élményeit elevenítette fel *Venetianer Pál*, az Enzimológiai Intézetet is közel négy évtizedig magában foglaló Szegedi Biológiai Központ egykori főigazgatója.

A szakmai előadások sorát a pályáját az SzBK-ban kezdő, Nobel-díjas *Karikó Katalin* nyitotta, aki a nap folyamán önéletrajzi kötetét (amit a résztvevők a helyszínen megkaptak, a magyar változatot) is dedikálta [2]. A délelőtti szekcióban rajta kívül még *Ole H. Petersen*, a Cardiffi Egyetem dán (édesanyja Bartók-tanítvány magyar zongoraművész) és *Richard Pestell*, a Pennsylvania Cancer and Regenerative Medicine Center ausztrál professzora adott elő.



2. kép. A Nobel-díjas Karikó Katalin és mentora Venetianer Pál.

A koradélutáni szekcióban „házi” előadókat hallhattunk; a MÉI olyan fiatal és középgenerációs kutatóit, akik a közelmúltban nyertek el hazai vagy külföldi pályázatot: *Spisák Sándor*, *Füredi András*, *Németh Eszter*, *Róna Gergely*, *Szebényi Kornélia* és *Dobson László*. (A Füredi-Szebényi házaspár egymástól függetlenül, különböző kutatócsoportban és eltérő témán dolgozik, pályázatot is külön nyertek.)

A második délutáni szekcióban előbb *Michael Gottesman* az NIH-ből kapcsolódott be interneten keresztül a konferenciába, majd *Gregory A. Petsko*, több amerikai akadémia tagja, a Harvard

Medical School professzora, továbbá *Yiming Bao*, a Kínai Nemzeti Bioinformációs Központ (Peking) vezetője tartott előadást. A sort két magyar kutató zárta, akik mindketten kötődnek az Intézethez. Előbb az Enzimológiai Intézetből induló *Hajdu János*, akinek a pályája Oxfordon át vezetett Svédorszáig (az Uppsalai Egyetem professzora), őt követően pedig *Nagy András* professzor (Mount Sinai Hospital, Toronto) lépett a pulpitusra. Nagy Andrásnak jelenleg az MÉI-ben is van egy csoportja, a Research Grant Hungary támogatásával létrejött Molekuláris Sejt Medicina Kutatócsoport.



3. kép. Spisák Sándor, Füredi András, Németh Eszter.



4. kép. Dobson László és Szebenyi Kornélia.

A jól sikerült rendezvényt közös vacsora zárta. Az évfordulóra kétnyelvű (magyar-angol) kiadvány is megjelent „75 éves a HUN-REN TTK Molekuláris Élettudományi Intézet (korábban Enzimológiai Intézet)” illetve „75th Anniversary of the HUN-REN RCNS Institute of Life Sciences (formerly Institute of Enzymology)” címmel [3], Hunyady László, *Orosz Ferenc* és *Monostory Katalin* szerkesztésében, amelyet a rendezvény valamennyi résztvevője megkapott. [Ezen](#) a linken elérhető a magyar változata a könyvnek. A kötetben először az intézet részletes történetét ismerheti meg az olvasó, majd egykor az intézetben dolgozó, innen induló kutatók és jelenlegi emeritusok személyes hangú visszaemlékezései olvashatók. Ezt követi a mostani 16 kutatócsoport bemutatása. Végül egyfajta „adatbázis” zárja a sort: az intézet akadémikusai és székfoglalóik címe, az intézetből kikerülő díjazottak (Sztálin-díj, Állami Díj, Széchenyi-díj, Eötvös József-koszorú, Akadémiai Aranyérem, Akadémiai Díj, valamint a kutatóközpont által alapított

Friedrich Péter-díj), és az intézetben született disszertációk (nagy- és kisdoktori, kandidátusi, PhD) felsorolása. Az angol szöveg csak a kutatócsoportok bemutatást tartalmazza.



5. kép. Róna Gergely és a születési torta.

Irodalomjegyzék

- [1] Orosz Ferenc (2011) Hazai tudományos iskolák: az MTA SzBK Enzimológiai Intézete. *Biokémia*, 35 (4), 4-14.
- [2] Karikó, Katalin: *Breaking through – My Life in Science*. Crown Publishing Group, New York, 2023. Magyarul: *Áttörések – Életem és a Tudomány*. Helikon Kiadó, Budapest, 2024
- [3] Hunyady László, Orosz Ferenc, Monostory Katalin (szerk.) *75 éves a HUN-REN TTK Molekuláris Élettudományi Intézet (korábban Enzimológiai Intézet)*. <https://repo.researchdata.hu/dataset.xhtml?persistentId=hdl:21.15109/ARP/AU35GJ> - 75th Anniversary of the HUN-REN RCNS Institute of Life Sciences (formerly Institute of Enzymology). Budapest, HUN-REN TTK, 2025 Buday

Fázisszeparált riboszóma-naszcentsfehérje-komplexek viselkedése eltérő stresszhatásokra

Németh-Szatmári Orsolya, Gombás Bence György,
Nagy-Mikó Bence, Villányi Zoltán

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar,
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszék

Summary

The recently discovered assemblysomes form a distinct group of cytoplasmic, phase-separated, membraneless organelles (MLOs). Panasenko and colleagues identified Not1-containing granules that contain ribosome associated nascent chains of the proteasomal subunits Rpt1 and Rpt2, which serve as the site for co-translational assembly of these proteins, and the name "Not1-containing assemblysomes" (NCAs) is derived from this finding [1]. Recent data suggests that assemblysomes might contain many more nascent chains involved in timely stress response [2]. These cell components differ from other MLOs in several properties: their size is 100-200 nm [2], [3], [4], they can only be pelleted by ultracentrifugation [5], [6], they are resistant to CHX (Cycloheximide) and EDTA [1], [7], [8], and they contain both the small and large subunits of the ribosome [2]. The assemblysomes contain ribosomes stalled in translation, along with the associated mRNA molecules and nascent protein chains (disordered N-terminus protruding from the ribosome's exit tunnel) [1], [2]. RNCs (Ribosome Nascent Chain Complexes) establish the assemblysomes [9]. The focus of our research group's studies is on assemblysomes. Our results suggest that assemblysomes form through phase separation, and we have demonstrated their evolutionary conservation as well as their role in DNA repair processes and in stress response [2], [9].

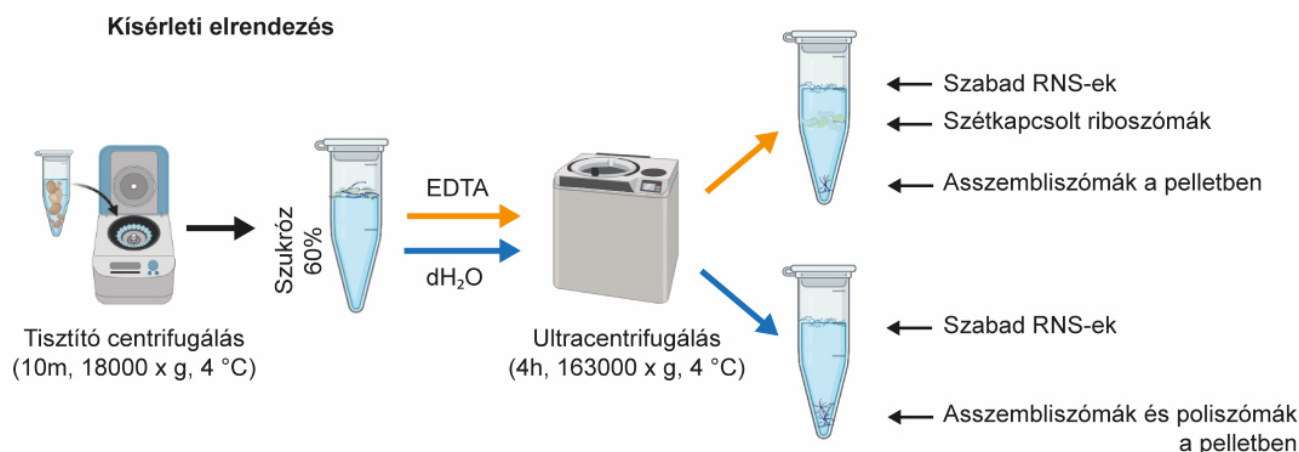
Keywords: assemblysomes, NCAs, phase separation, 1,6-hexanediol

Nélkülözhetetlen a megfelelő sejtműködés fenntartása szempontjából a különböző génexpressziós lépések egymás közötti kommunikációja. Mivel az eukariótákban a két fő génexpressziós lépés, vagyis a transzkripció és a transzláció, térben elválasztott folyamatok, így azok finomhangolását számos mechanizmus segíti, ezáltal megteremtve a lehetőséget a génkifejeződés poszttranszkripció szabályozására. Ebben a folyamatban kap szerepet többek között a Ccr4-Not komplex is. Legnagyobb aleggysége, a Not1, képes az általa kötött mRNS-ek transzlációjának fokozására, illetve a komplex szerepet játszik az RNS polimeráz II és a SAGA transzkripció komplexek kotranszlációs összeszerelődésében is [10], [11].

Az utóbbi időben merült fel a fázisszeparáció indukálta kompartmentalizáció szerepe a génkifejeződés szabályozásában, illetve az, hogy az ily módon kialakult membrán nélküli organellek (Membrane Less Organelles-MLO-k) (mint a P-testek, stressz granulumok) szerepet játszanak a hatékony stresszválasz kialakításában [12], [13, o.], [14]. Az MLO-k dinamikus biológiai kondenzátumok, melyek számos sejten belüli folyamat tér- és időbeli szabályozását segítik [15].

A citoplazmatikus, fázisszeparált, membrán nélküli organellek különálló csoportját képezik a nemrég azonosított asszembliszómák. Panasenko és munkatársai írták le az Rpt1 és Rpt2 proteaszómális aleggységek naszens láncait tartalmazó RNC-ket (Ribosome Nascent Chain Complexes) és Not1-et tartalmazó granulumokat, melyek a fehérjék kotranszlációs összeszerelődésének helyszínéül szolgálnak, és innen ered az elnevezésük is: Not1-containing

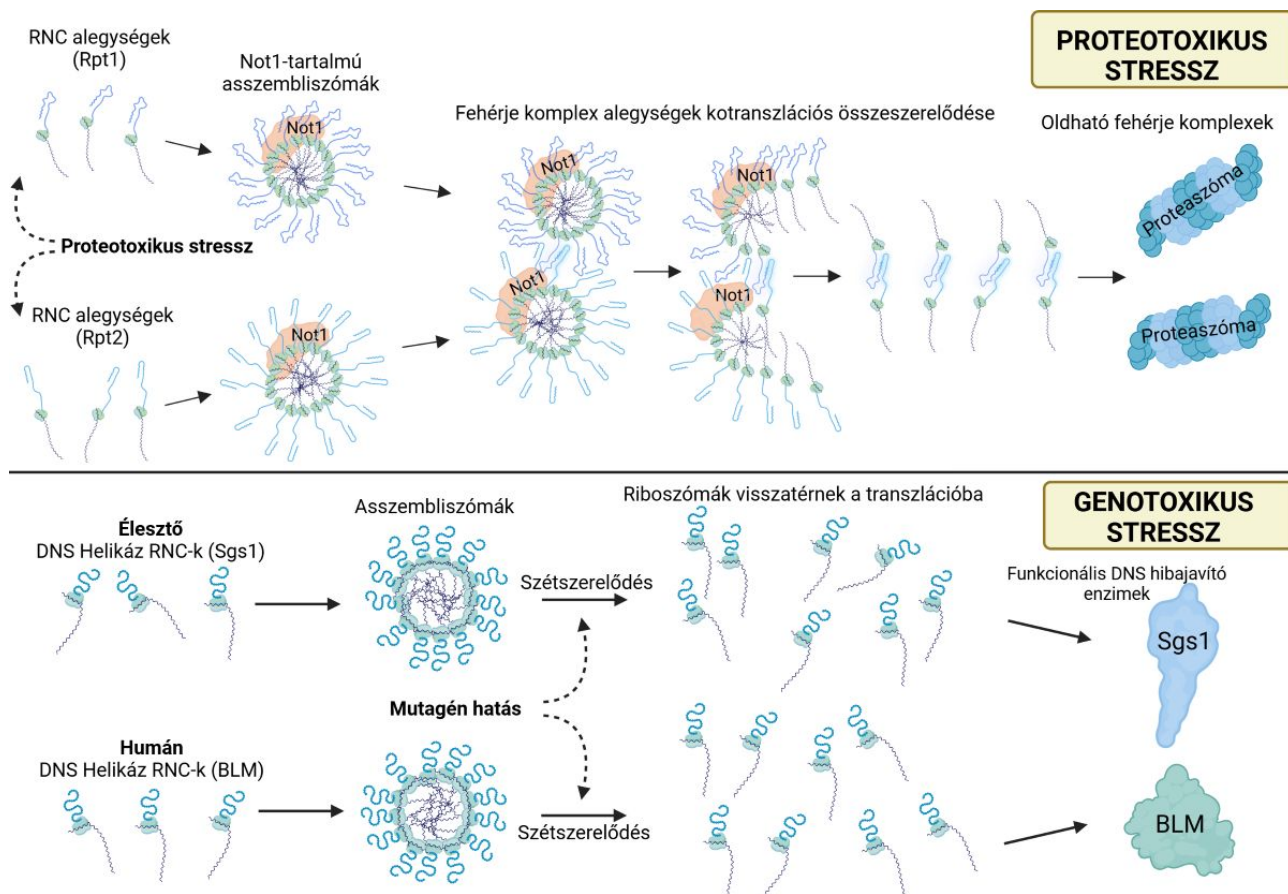
assemblysomes (NCAs) [1]. Ezek a sejtalkotók számos tulajdonságukban eltérnek a többi MLO-tól: méretük 100-200 nm; kizárólag ultracentrifugálással ülepíthetőek; CHX- és EDTA-rezisztensek; illetve tartalmazzák a riboszóma kis és nagy alegységét egyaránt [2], [3], [4], [5, o.], [6], [1], [7], [8]. Az asszembliszómákban jelen vannak a transzlációban elakadt riboszómák, a hozzájuk kapcsolt mRNS molekulákkal és naszcens fehérje láncokkal együtt (melyek transzlált, rendezetlen N-terminálisa kilóg a riboszóma kilépő alagútjából) [1], [4]. Az asszembliszómákat felépítő RNC-k esetében az mRNS-hez nem riboszómák láncolata, hanem egyedi riboszómák kapcsolódnak, ami arra utal, hogy kialakulásukkor blokkolódik a soron következő riboszóma transzlációjának iniciációja [9]. A transzláció folytatására szolgáló jelzés nem más, mint az interakciós partnerek között kialakuló kölcsönhatás. Amennyiben a kölcsönhatás gátolt, a fehérjék feltekeredése sérül, alternatív konformációt vesznek fel, végső soron pedig a proteaszómba való beépülésük nem megfelelő. Az Rpt1 és Rpt2 fehérjék N-terminálisai rendezetlen régiókat tartalmaznak, melyek hiánya esetén a granulumok kialakulása akadályozott [1].



1.ábra. Kísérleti elrendezés az asszembliszómák vizsgálatához [4].

Kutatócsoportunk vizsgálatainak középpontjában az asszembliszómák állnak. Első lépésként megvizsgáltuk, hogy mely egyéb fehérjék tárolódhatnak asszembliszómákban az Rpt1 és Rpt2 mellett. Mivel az asszembliszómák RNáz rezisztensek, ezért a korábban alkalmazott riboszóma profilozási eljárás nem alkalmazható az asszembliszómák tartalmának teljes körű felderítésére, így egy hatékony bioinformatikai módszert fejlesztettünk ki a kérdés megválaszolására. Megvizsgáltuk *in silico* az összes *Saccharomyces cerevisiae* fehérje komplex alegységet azon szűrők alapján, melyek az asszembliszómák formálódásához szükségesek [4]. Ezek a következők: kiterjedt rendezetlen régiók megléte az N-terminálison; lizin aminosavak jelenléte a rendezetlen régió környékén (a ubikvitinációról tudjuk, hogy szükséges az asszembliszómák kialakulásához); illetve a ritka kodonpárok megléte ebben a régióban, ami megakasztja vagy jelentősen lassítja a transzlációt [1], [4]. A találatok között dústak a stresszválaszban és a DNS hibajavításban szerepet játszó fehérjék [4]. Ezek közül választottunk ki három fehérjét: Sgs1, Rad10 és Rad14, melyek jelenlétét az asszembliszómákban megerősítettük kísérletes úton is. Mindhárom fehérje komplex alegységként funkcionálva a DNS-t érintő hibák javításában játszik szerepet [16], [17]. Az asszembliszómákban tárolt komponensek azonosításához a következő kísérleti elrendezést alkalmazzuk: az élesztő/humán lizátumot egy 60%-os cukor grádiensen ultrafugáljuk, melyet megelőz egy tisztítási lépés (mely során megszabadulunk a

sejttörmelékektől, és az egyéb citoplazmatikus MLO-któl, mint a stressz granulumok és a P-testek) (1. ábra) [4]. Az EDTA képes szétkapcsolni a riboszóma kis és nagy alegységét, ezáltal hatékonyan megbontja a poliszómákat, melyek az ultrafugálás során a cukoroszlopban vagy annak felszínén maradnak, és egyedül az EDTA-rezisztens asszembliszómákban tárolt komponensek lesznek képesek arra, hogy a cukoroszlopon átjutva a pelletben dúsuljanak (1. ábra) [4], [9].

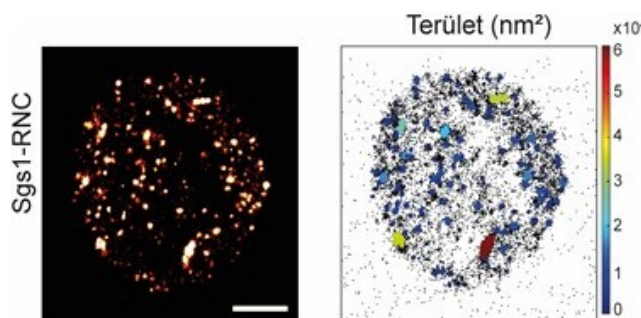


2. ábra. Az asszembliszómák viselkedése különböző stresszhatásokra [9].

Megvizsgáltuk az asszembliszómákban tárolt mRNS-ek mennyiségi változásait különböző stresszhatásokra: míg proteotoxikus stresszhatásra (CuSO_4 kezelés) nőtt az asszembliszómákban tárolt mRNS-ek mennyisége, addig genotoxikus stresszhatásra (UV-kezelés) az ellenkező hatást azonosítottuk, vagyis csökkent az asszembliszómákban tárolt, általunk vizsgált mRNS-ek (*SGS1*, *RAD10*, *RAD14*, *RPT1* és *RPT2*) mennyisége, ám ezzel egyidejűleg nőtt a poliszómákhoz kapcsolt, aktív transzlációban lévő mRNS mennyiség [9], [18]. Ennek a megfigyelésnek a hátterében az állhat, hogy míg a proteotoxikus stresszhatásra keletkezett nagyszámú hibás fehérje eliminációjához szükséges az Rpt1 és Rpt2 asszembliszómákba történő felhalmozása, ezáltal pedig nagyszámú proteasóma termelése, addig genotoxikus stresszhatásra a keletkezett DNS hibák javításához nélkülözhetetlenek az asszembliszómákban tárolt, DNS hibajavításban szerepet játszó fehérjék, így azok transzlációja elsődleges (2. ábra) [9]. Mindez arra utal, hogy az asszembliszómák szerepet játszanak a hatékony és gyors stresszválasz kialakításában, ugyanis a bennük tárolt gének transzlációjának

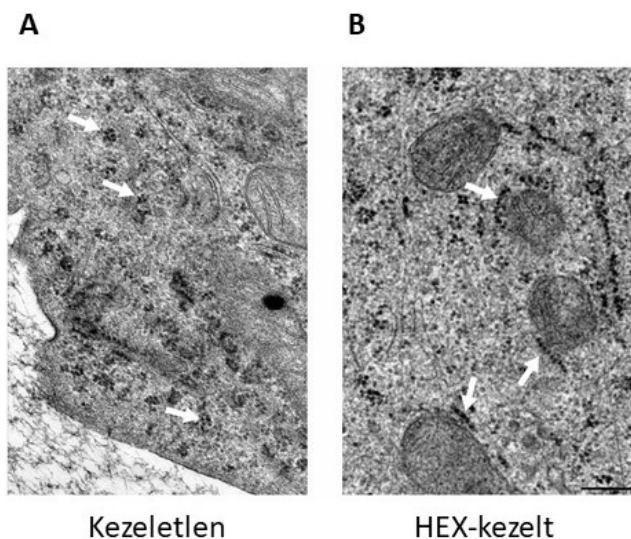
a befejezésére van csupán szükség az újabb transzkripció iniciációt megkerülve, emellett pedig kivédik a komponensek túlzott expressziójának káros hatásait [16], [19], [20].

dSTORM mikroszkópiás kísérleteket végeztünk az Sgs1-RNC-t tartalmazó granulumok szerkezetének feltérképezése céljából [4]. Eredményeink azt mutatják, hogy 8-9 riboszóma-Sgs1 naszcens láncot hordozó komplex szoros kapcsolódásával alakulnak ki az asszembliszómák [4].



3. ábra. Az Sgs1-RNC-k által kialakított granulumok a citoplazmában. Az ábra bal oldalán látható egy reprezentatív dSTORM ábra, mely az N-terminálisán Flag-tag jelölt Sgs1-RNC-k granuláris festődését ábrázolja. Mérőskála: 1 μ m. Az ábra jobb oldalán lévő hő térképen a granulumok színekódolása a területük mérete alapján történt [4].

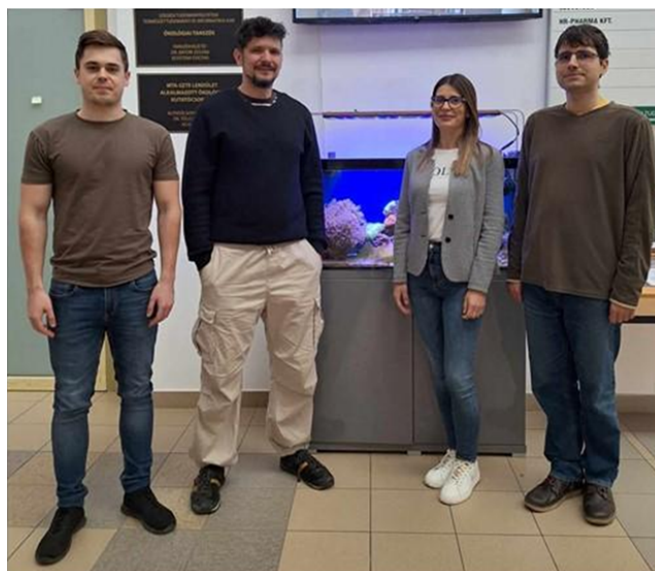
Kísérleteinket kiterjesztettük a magasabbrendű eukariótákra is. MCF7 humán emlő adenokarcinóma sejtek RNS tartalmát vizsgáltuk ultrafugálást követően, szekvenálással [4]. Eredményeink megerősítették a korábbi hipotézisünket, vagyis az asszembliszómákhoz kapcsoltan olyan mRNS-eket azonosítottunk, melyek a stresszválaszban, a DNS hibajavításban, az autofágiában és az összeszerelési folyamatokban kapnak szerepet [4].



4. ábra. 1,6-hexándiol érzékeny riboszóma csoportosulások az A549 sejtek citoplazmájában. A) TEM mikroszkópiával azonosított, gyűrű alakú riboszóma csoportok, fehér nyilakkal jelölve. Mérőskála: 500 nm. B) A sejteket 1 órán át HEX-szel kezeltük, majd a glutáraldehid fixálást követően azonosítottuk a fehér nyilakkal jelölt, lineárisan rendeződött szomszédos riboszómákat [4].

Mivel az asszembliszómákban dúsulnak a rendezetlen N-terminálissal rendelkező fehérjék, illetve az a tény, hogy képesek megbújni a riboszóma minőségellenőrzési folyamatok előtt a translációban vesztglő komponenseik ellenére, felveti a granulumok fázisszeparációval történő

kialakulásának lehetőségét [1], [4]. Ennek igazolásához 1,6-hexándiollal (HEX) végeztünk kísérleteket, melyről ismert, hogy képes megbontani a fázisszeparációhoz szükséges gyenge, hidrofób kölcsönhatásokat az RNS és a fehérje molekulák között [21]. Az alkalmazott alacsony koncentráció megválasztásával és kontroll kísérletekkel igyekeztünk kivédeni a HEX egyéb, fázisszeparációra és életképességre gyakorolt negatív hatását [22], [23]. A hipotézisünk igazolást nyert, ugyanis ismételt UV-kezelés során jelentősen csökkent az asszembliszómákban tárolt *SGS1*, *RAD10* és *RAD14* szintje, emellett pedig az A549 sugárrezisztens adenokarcinóma sejtek citoplazmájában transzmissziós elektron mikroszkópiával azonosított nagyszámú, gyűrű alakú riboszóma csoportok, melyek feltehetően asszembliszómák, száma is jelentős csökkenést mutatott HEX kezelés hatására [4]. Ismételt 1 x Gy irradiációt követően jelentősen csökkent az A549 sejtek túlélése a kontrollhoz képest, ami arra utal, hogy kimerültek az asszembliszómákban tárolt komponensek, ezáltal pedig a sejtek a hatékony stresszválasz kialakítására képtelenek voltak [4].



5. ábra. Csoport kép (balról jobbra haladva): Gombás Bence György, Dr. Villányi Zoltán, Németh-Szatmári Orsolya, Vastag Bence.

Eredményeink arra utalnak, hogy az asszembliszómák fázisszeparációval alakulnak ki, bizonyítottuk az evolúciós konzerváltságukat, illetve a DNS hibajavítási folyamatokban és a stresszválaszban betöltött szerepüket [4], [9]. Távlati célunk közt szerepel az asszembliszómák hozzájárulásának pontosabb felderítése a tumoros sejtek által produkált rezisztenciák kialakulásához, és ebből eredően terápiás célpontként való alkalmazásuk vizsgálata [4], [9], [24].

Irodalomjegyzék

- [1] O. O. Panasenko és mtsai., „Co-translational assembly of proteasome subunits in NOT1-containing assemblies”, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, köt. **26**, sz. 2, o. 110–120, febr. 2019, doi: 10.1038/s41594-018-0179-5.
- [2] O. Németh-Szatmári és mtsai., „Phase-separated ribosome-nascent chain complexes in genotoxic stress response”, *RNA N. Y. N*, köt. **29**, sz. 10, o. 1557–1574, okt. 2023, doi: 10.1261/rna.079755.123.
- [3] B. Van Treeck és R. Parker, „Principles of Stress Granules Revealed by Imaging Approaches”, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, köt. **11**, sz. 2, o. a033068, febr. 2019, doi: 10.1101/cshperspect.a033068. [4] T. Nissan és R. Parker, „Analyzing P-bodies in *Saccharomyces cerevisiae*”, *Methods Enzymol.*, köt. 448, o. 507–520, 2008, doi: 10.1016/S0076-6879(08)02625-6.

- [5] S. Jain, J. R. Wheeler, R. W. Walters, A. Agrawal, A. Barsic, és R. Parker, „ATPase-Modulated Stress Granules Contain a Diverse Proteome and Substructure”, *Cell*, köt. **164**, sz. 3, o. 487–498, 2016, doi: 10.1016/j.cell.2015.12.038.
- [6] A. Hubstenberger és mtsai., „P-Body Purification Reveals the Condensation of Repressed mRNA Regulons”, *Mol. Cell*, köt. **68**, sz. 1, o. 144–157.e5, okt. 2017, doi: 10.1016/j.molcel.2017.09.003.
- [7] D. Teixeira, U. Sheth, M. A. Valencia-Sanchez, M. Brengues, és R. Parker, „Processing bodies require RNA for assembly and contain nontranslating mRNAs”, *RNA N. Y. N*, köt. **11**, sz. 4, o. 371–382, ápr. 2005, doi: 10.1261/rna.7258505.
- [8] A. Khong, T. Matheny, S. Jain, S. F. Mitchell, J. R. Wheeler, és R. Parker, „The Stress Granule Transcriptome Reveals Principles of mRNA Accumulation in Stress Granules”, *Mol. Cell*, köt. **68**, sz. 4, o. 808–820.e5, 2017, doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.015.
- [9] B. G. Gombás, O. Németh-Szatmári, B. Nagy-Mikó, és Z. Villányi, „Role of Assemblysomes in Cellular Stress Responses”, *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, köt. **16**, sz. 2, o. e70009, márc. 2025, doi: 10.1002/wrna.70009.
- [10] Z. Villanyi és mtsai., „The Not5 Subunit of the Ccr4-Not Complex Connects Transcription and Translation”, *PLoS Genet.*, köt. **10**, sz. 10, o. e1004569, okt. 2014, doi: 10.1371/journal.pgen.1004569.
- [11] I. Gupta és mtsai., „Translational capacity of a cell is determined during transcription elongation via the Ccr4-Not complex”, *Cell Rep.*, köt. **15**, sz. 8, o. 1782–1794, máj. 2016, doi: 10.1016/j.celrep.2016.04.055.
- [12] Y. Luo, Z. Na, és S. A. Slavoff, „P-Bodies: Composition, Properties, and Functions”, *Biochemistry*, köt. **57**, sz. 17, o. 2424–2431, máj. 2018, doi: 10.1021/acs.biochem.7b01162.
- [13] A. R. Guzikowski, Y. S. Chen, és B. M. Zid, „Stress-Induced mRNP Granules: Form and Function of P-bodies and Stress Granules”, *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, köt. **10**, sz. 3, o. e1524, máj. 2019, doi: 10.1002/wrna.1524.
- [14] C. J. Decker és R. Parker, „P-bodies and stress granules: possible roles in the control of translation and mRNA degradation”, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, köt. **4**, sz. 9, o. a012286, szept. 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a012286.
- [15] „Membraneless organelles in health and disease: exploring the molecular basis, physiological roles and pathological implications | Signal Transduction and Targeted Therapy”. Elérés: 2025. március 5. [Online]. Elérhető: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02013-w>
- [16] S. Gangloff, J. P. McDonald, C. Bendixen, L. Arthur, és R. Rothstein, „The yeast type I topoisomerase Top3 interacts with Sgs1, a DNA helicase homolog: a potential eukaryotic reverse gyrase”, *Mol. Cell. Biol.*, köt. **14**, sz. 12, o. 8391–8398, 1994, doi: 10.1128/mcb.14.12.8391-8398.1994.
- [17] S. Prakash és L. Prakash, „Nucleotide excision repair in yeast”, *Mutat. Res.*, köt. **451**, sz. 1–2, o. 13–24, jún. 2000, doi: 10.1016/s0027-5107(00)00037-3.
- [18] O. Németh-Szatmári és mtsai., „Phase separated ribosome nascent chain complexes paused in translation are capable to continue expression of proteins playing role in genotoxic stress response upon DNA damage”, 2022. március 16., *bioRxiv*. doi: 10.1101/2022.03.16.484567.
- [19] J.-Y. Hwang, S. Smith, és K. Myung, „The Rad1-Rad10 complex promotes the production of gross chromosomal rearrangements from spontaneous DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*”, *Genetics*, köt. **169**, sz. 4, o. 1927–1937, ápr. 2005, doi: 10.1534/genetics.104.039768.
- [20] D. A. Sinclair, K. Mills, és L. Guarente, „Accelerated aging and nucleolar fragmentation in yeast sgs1 mutants”, *Science*, köt. **277**, sz. 5330, o. 1313–1316, 1997, doi: 10.1126/science.277.5330.1313.
- [21] R. Düster, I. H. Kaltheuner, M. Schmitz, és M. Geyer, „1,6-Hexanediol, commonly used to dissolve liquid-liquid phase separated condensates, directly impairs kinase and phosphatase activities”, *J. Biol. Chem.*, köt. **296**, o. 100260, 2021, doi: 10.1016/j.jbc.2021.100260.
- [22] Y. Itoh és mtsai., „1,6-hexanediol rapidly immobilizes and condenses chromatin in living human cells”, *Life Sci. Alliance*, köt. **4**, sz. 4, o. e202001005, ápr. 2021, doi: 10.26508/lsa.202001005.
- [23] Y. Gao, X. Li, P. Li, és Y. Lin, „A brief guideline for studies of phase-separated biomolecular condensates”, *Nat. Chem. Biol.*, köt. **18**, sz. 12, o. 1307–1318, dec. 2022, doi: 10.1038/s41589-022-01204-2.
- [24] B. Nagy-Mikó és mtsai., „Predictive Potential of RNA Polymerase B (II) Subunit 1 (RPB1) Cytoplasmic Aggregation for Neoadjuvant Chemotherapy Failure”, *Int. J. Mol. Sci.*, köt. **24**, sz. 21, o. 15869, 2023, doi: 10.3390/ijms242115869.

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

Nyitray László
rovatvezető

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

A ROVAT CÉLJA:

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

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

A kéziratokat folyamatosan várjuk!

A cikkeket a BIOKÉMIA honlapján megtalálható formai követelmények (<https://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/pages/index.html#!/ContentById/900>) betartásával, az újságban 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

A venezuelai ló-láz encephalitis vírus cisztein proteázának szerkezet-alapú vizsgálata

Hoffka Gyula

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskola
e-mail: hoffka.gyula@med.unideb.hu

Témavezető: Dr. Mótyán János András, egyetemi docens

Összefoglalás

A vírusos eredetű betegségek még a jelenkori orvostudomány számára is számos kihívást rejtenek. A globális felmelegedés a jövőben több veszélyes vírus elterjedéséhez járulhat hozzá, megnövekedhet többek között a szúnyogok által terjesztett venezuelai ló-láz encephalitis vírus (*Venezuelan equine encephalitis virus*, VEEV) elterjedésének kockázata is. A VEEV egyik legfontosabb fehérjeje egy cisztein proteáz, a nem-szerkezeti fehérje 2 proteáz (nsP2pro). Munkám célja a VEEV nsP2pro szerkezetének vizsgálata volt számítógépes eljárások alkalmazásával, a kísérletes vizsgálatok eredményeinek értelmezése valamint a szerkezet-funkció összefüggések feltárása érdekében. Az enzim specificitásának vizsgálata során az enzim-szubsztrát komplexek analízisével térképeztük fel az egyes szubsztrátkötő alhelyek aminosav-preferenciáit meghatározó szerkezeti sajátosságokat. A munkánk során meghatározott új, nagy felbontású VEEV nsP2pro kristályszerkezet és további nsP2pro szerkezetek összehasonlításával, valamint a vad típusú és mutáns fehérjék szerkezetének molekuladinamikai vizsgálatával részletesen jellemeztük az enzim ún. aktív és ön-inaktivált konformációs állapotait, feltárva a proteáz stabilitásának szerkezeti hátterét. Eredményeink hozzájárulnak a VEEV nsP2pro működésének jobb megértéséhez molekuláris szinten, továbbá fontos információkkal szolgálhatnak a VEEV vagy a VEEV-vel rokon proteázok (pl. Chikungunya vírus) működését gátolni képest inhibitorok tervezéséhez.

Kulcsszavak: VEEV, cisztein proteáz, molekuladinamika, fehérje szerkezet

Summary

Viral diseases pose challenges even for modern medicine. Global warming can potentially increase the risk of the spread of potentially dangerous viruses, such as Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV), being transmitted by mosquitoes. One of the most important proteins of VEEV is a cysteine protease, the non-structural protein 2 (nsP2pro). The aim of my work was to investigate the structure of VEEV nsP2pro by using computational methods, in order to aid in interpreting the results of *in vitro* experiments and explore structure-function relationships. The key structural features determining the amino acid preferences of the substrate binding subsites were analyzed at the level of enzyme-substrate complexes. A high-resolution structure of VEEV nsP2pro was resolved in this work and then compared to other nsP2pro structures. In addition, molecular dynamic simulations were also run to analyze the structures of wild-type and mutant proteins and characterize the so-called active and self-inactivated conformations; the simulations revealed the structural background of VEEV nsP2pro's stability. Our results can contribute to a better understanding of VEEV nsP2pro at the molecular level and may provide important information for the design of inhibitors that can inhibit VEEV or VEEV-related proteases (e.g., high-resolution Chikungunya virus).

Keywords: VEEV, cysteine protease, molecular dynamics, protein structure

Bevezetés

A vírusos eredetű betegségek korunk egyik legnagyobb kihívását jelentik, amiktől még a modern orvostudomány eszköztára sem tud teljes mértékben megvédeni minket. Míg a bakteriális eredetű megbetegedésekkel szemben számos antibiotikum áll rendelkezésre, a vírusokkal szembeni védekezés azonban jelentősebb kihívásokat tartogat. Ahogy az elmúlt évek során valamennyien megtapasztalhattuk, egy új, veszélyes vírus, mint például a súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2 (SARS-CoV-2) koronavírus megjelenése akár globális

katasztrófát is okozhat, ami komoly társadalmi, gazdasági és egészségügyi következményekkel járhat [1]. Azonban számos más, már ismert vírus is veszélyforrást jelenthet. Ilyen többek között a kutatásaink célpontját képező venezuelai ló-láz encephalitis vírus is (*Venezuelan equine encephalitis virus*, VEEV), mely a vírusok IV(+) csoportjába tartozik. Rendszertanilag a *Togaviridae* családba tartozó *Alphavirus* nemzetségébe sorolható, ide tartozik a Chikungunya-láz nevű betegség kórokozója, a szúnyogok által terjesztett Chikungunya vírus is. A VEEV elsősorban állati kórokozóként ismert, de nemcsak haszonállatokban, hanem emberekben is képes maradandó károsodással járó súlyos, akár halálos következményekkel járó agyvelőgyulladásos megbetegedéseket okozni. A vírus és fehérjéinek vizsgálata a vírusfertőzés által jelentett egészségügyi kockázat miatt is indokolt, a VEEV a mai napig fontos célpontja a specifikus és hatékony antivirális szerek és vakcinák kifejlesztésének. A VEEV-vel közeli rokonságban álló Chikungunya vírus elleni Ixchiq vakcinát 2024-ben engedélyezték [2], azonban a VEEV esetében továbbra sincs elérhető vakcina. A hatékony megelőzési és kezelési lehetőségek hiánya miatt korábban a VEEV vírusra potenciális biológiai fegyverként is tekintettek; sőt, jelentések szerint az Amerikai Egyesült Államok és a volt Szovjetunió is kísérletezett vele, mint a biológiai terrorizmus lehetséges eszközével [3]. Napjainkban a klímaváltozás által okozott változások is kockázatot hordoznak magukban, hiszen a globális felmelegedés hatására a mérsékelt égövi területek megváltozott éghajlata is alkalmassá válhat a trópusi éghajlaton elterjedt és a vírusokat terjesztő állatok (így például a VEEV terjesztéséért is felelős szúnyogok) életben maradásához és szaporodásához. A kórokozók terjedését a globális utazási hálózatok is nagyban segíthetik, amit a SARS-CoV-2 által okozott világméretű járvány esetében is megtapasztalhattunk. A VEEV egyik fehérjéje, a kutatásaink középpontjában álló nem-szerkezeti fehérje 2 (nsP2pro) egy cisztein proteáz, mely az antivirális gátlószerek kifejlesztésére irányuló kutatások célpontját képezte és képezi napjainkban is, de vizsgálták lehetséges biotechnológiai és molekuláris biológiai területen való alkalmazhatóságát is [4]. A VEEV cisztein proteázára olyan enzimre tekintettek, mely a rekombináns fehérje technológiában felhasználható lehet fúziós címkék proteolitikus eltávolítására, azonban alacsony katalitikus hatékonysága miatt nem bizonyult alkalmasnak erre a feladatra. A vírus által jelentett egészségügyi kockázat miatt a vírus fehérjéinek vizsgálata továbbra is indokolt, ez képezte kutatásaink alapját.

Célkitűzések

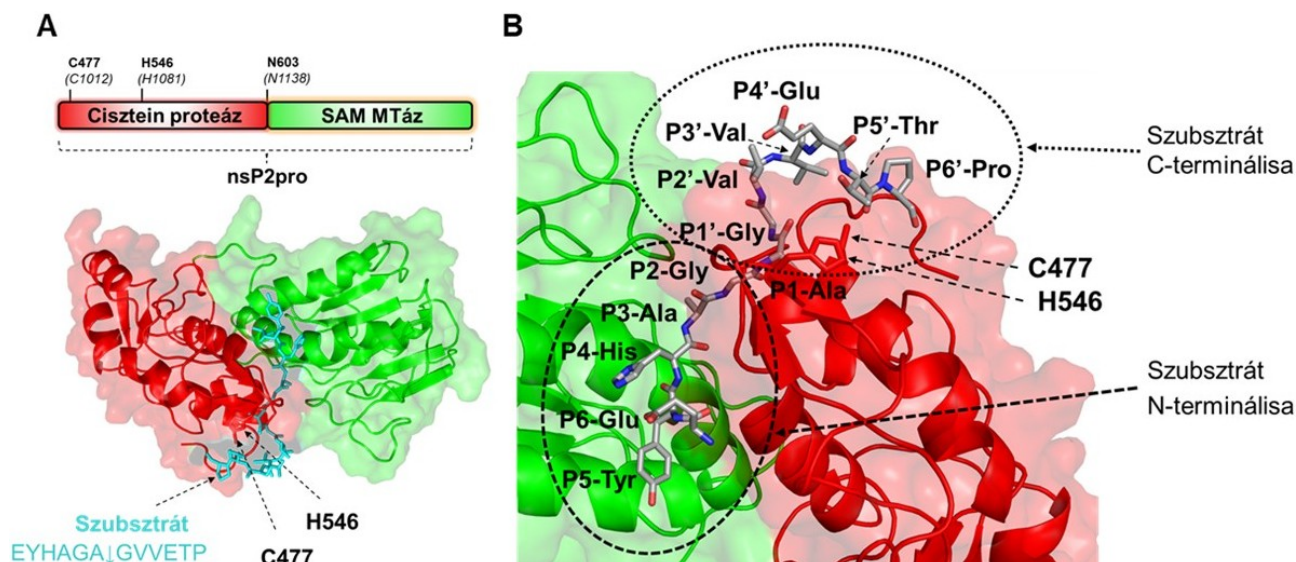
Kutatócsoportunk, a Debreceni Egyetem ÁOK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében működő Retrovirális Biokémiai Kutató Laboratórium (vezetője Dr. Tózsér József intézetvezető professzor) célja a VEEV nsP2pro működését meghatározó szerkezeti sajátosságok számításmódszerekkel történő vizsgálata volt, különös tekintettel az aktív helyen kialakuló inter- és intramolekuláris kölcsönhatásokra. A szerkezeti analízisek részét képezték azon kísérletes vizsgálatoknak, melyek célja az enzim specificitásának *in vitro* aktivitásmérésekkel történő meghatározása, valamint az enzim szerkezetének röntgenkristallográfiával való feloldása volt.

Eredmények

I. A VEEV nsP2pro szubsztrát-specifitásának vizsgálata

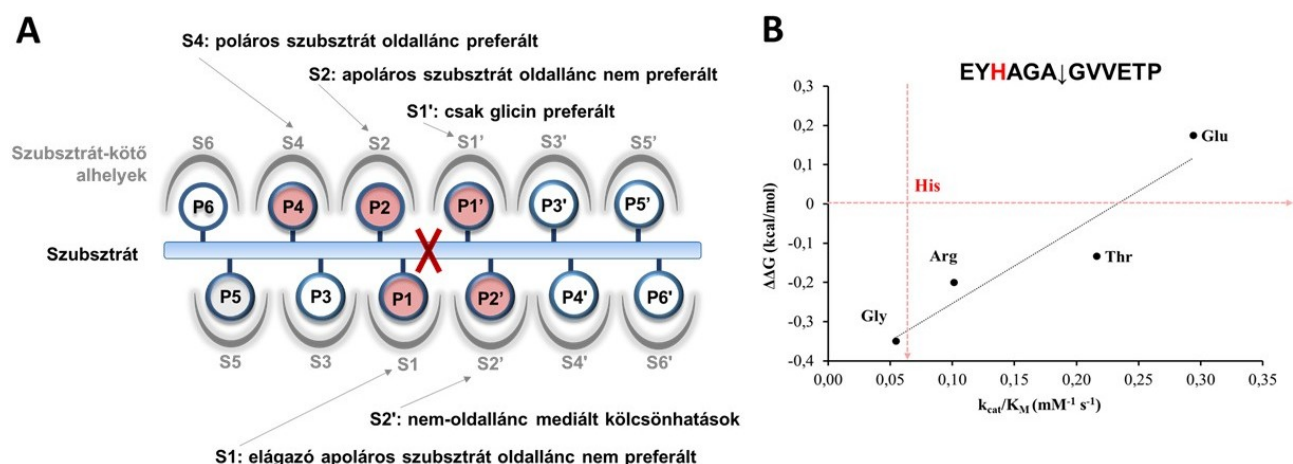
Annak érdekében, hogy *in vitro* meghatározzuk az nsP2pro szubsztrátkötő helyeinek aminosav preferenciáit olyan fehérje szubsztrátokat terveztünk és használtunk, melyek vad típusú vagy egy adott pozícióban módosított (P5, P4, P2, P1, P1', vagy P2') hasítóhely szekvenciát tartalmaztak [5]. Ezt a rekombináns fluoreszcens fehérje-alapú szubsztrát rendszert [6]

kutatócsoportunk korábban már sikeresen alkalmazta több különböző proteáz vizsgálatában, beleértve a SARS-CoV-2 fő proteázt is [7–11]. A kísérletes specificitás vizsgálatok kiegészítéseként munkánk során felépítettük a VEEV nsP2pro aktivitásmérések során is használt, vad típusú hasítóhelyet reprezentáló szubsztráttal alkotott komplex szerkezetét (1. ábra), majd a komplexet molekuladinamikai szimulációkkal ekvilibráltuk.



1. ábra. VEEV nsP2pro szubsztráttal alkotott modelljének szerkezete. (A) Az nsP2pro szerkezete. Az aktív enzim proteáz doménje vörös, míg metiltransferáz doménje (SAM MTáz) zöld színnel van jelölve. A két domén közötti árokban elhelyezkedő szubsztrátkötő helyre kötődő oligopeptid szubsztrát kék pálcikamoddellal van ábrázolva, a nyilak a katalitikus aminosavakat jelölik. **(B)** Az oligopeptid szubsztrát kötődése az nsP2pro aktív helyére. Az oligopeptid szubsztrát pálcikamoddelllel megjelenítve, a szén, oxigén és nitrogén atomokat szürke, piros és kék színek, a katalitikus aminosavakat nyilak jelölik.

A molekuladinamikai szimulációkkal ekvilibrált szerkezetben a szubsztrátot a Dynamut szoftver segítségével módosítottuk, majd a szerkezeti és energetikai változások feltérképezésével meghatároztuk, hogy a szubsztrát módosítása milyen hatással van az enzimmel kialakított kölcsönhatásokra.



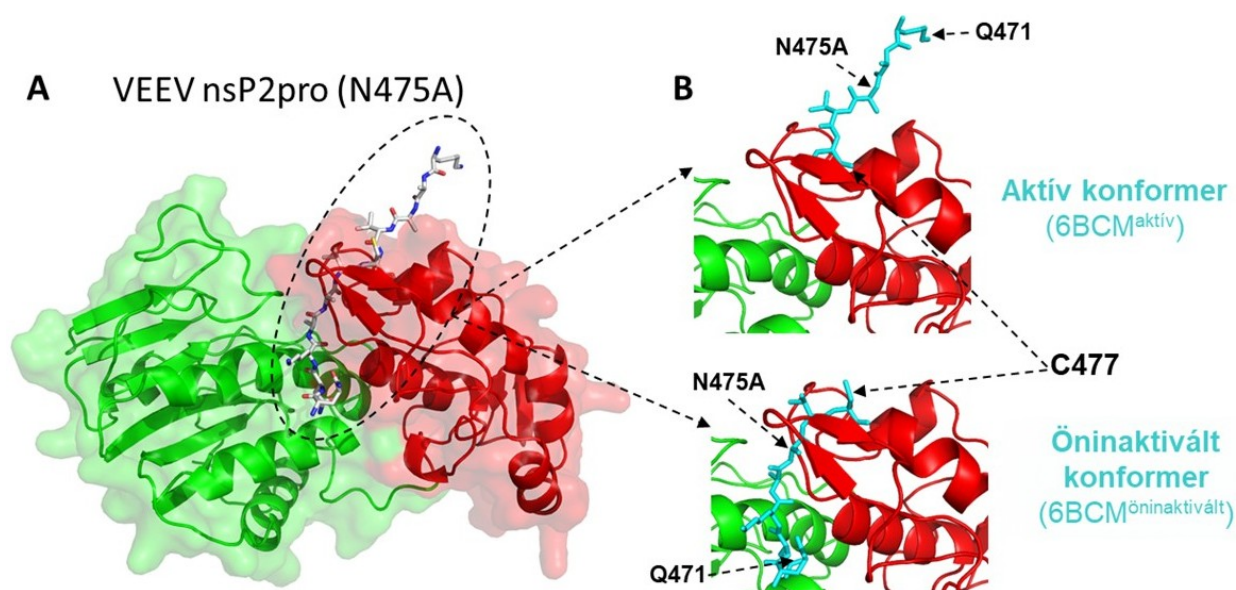
2. ábra. A VEEV nsP2pro szubsztrát-specificitásának vizsgálata. (A) A szubsztrátkötő alhelyek vizsgálataink alapján meghatározott aminosav preferenciái. A szubsztrát aminosavmaradékokat P6-P6', míg az egyes szubsztrátkötő alhelyeket S6-S6' számozással jelöltük, a Schechter és Berger által 1967-ben bevezetett nevezéktannak megfelelően. A hasítási pozíciót pirossal jelöltük. A specificitás vizsgálatát a pirossal jelölt pozíciók esetében végeztük el, a megállapított aminosav preferenciákat az ábrán jelöltük az egyes alhelyek esetében. **(B)** A P4 helyen módosított szubsztrátok esetében DynaMut-tal számított feltekeredési energia-különbség a katalitikus hatékonyság függvényében ábrázolva. Referenciaként vörössel a vad típusú szubsztrátra (P4-His) meghatározott k_{cat}/K_M értéket is feltüntettük, a $\Delta\Delta G$ értéke ebben az esetben értelemszerűen nulla.

A vad típusú szubsztrát mellett a hat különböző hely esetében összesen 30 különböző mutáns szubsztrátot vizsgáltunk, a P1' pozícióban az összes lehetséges mutációt tartalmazó hasítóhelyet tanulmányoztuk. Az *in vitro* hasítási reakciók segítségével meghatároztuk az egyes szubsztrátok hasítási hatékonyságát, majd ezek alapján következtettünk az nsP2pro egyes szubsztrátkötő helyeinek aminosav preferenciára. A számítógépes analízisek eredménye alapján pedig a szubsztrát bekötődését és a proteolitikus hasítás hatékonyságát meghatározó szerkezeti sajátosságokat térképeztük fel (2/A. ábra). Példaként kiemelhető az S4 hely vizsgálata, ahol a P4 pozícióban módosított szubsztrátok esetében a kísérletesen meghatározott katalitikus hatékonyság valamint a szerkezetek alapján számított feltekeredési energia-változás értékek jó korrelációt mutattak, igazolva az S4 hely poláris szubsztrát oldalláncok iránti preferenciáját, valamint a felhasznált módszer alkalmazhatóságát a specificitás vizsgálatára (2/B. ábra).

A P1' pozícióban sem az *in vitro*, sem az *in silico* vizsgálatok eredménye alapján nem találtunk egyértelmű összefüggést a P1' oldallánc mérete vagy polaritása és a hasítási hatékonyság között. Az S1' zseb kis térfogata miatt a P1' pozícióban a glicinnél nagyobb méretű oldalláncok kevésbé preferáltak, a glicin módosítása *in silico* pedig olyan mértékű geometriai változásokkal jár, aminek a hatásait a DynaMut kevésbé képes pontosan becsülni. A P2' szubsztrát oldalláncok módosítása esetén nem tapasztaltuk az aktivitás számottevő változását, aminek oka, hogy a P2' oldallánc az oldószer irányába fordulva helyezkedik el (1. ábra), ezért az oldallánc-mediált kölcsönhatások jelentősége kisebb [5].

II. A VEEV nsP2pro kristályszerkezetének vizsgálata

Kutatásaink kiterjedtek a VEEV nsP2pro szerkezetének röntgenkristallográfiával történő vizsgálatára is [12]. Kollaborációs partnereink (Center for Structural Biology, National Cancer Institute, Frederick, MD, USA) feloldották az nsP2pro nagy felbontású (1,46 Å) kristályszerkezetét egy, a fehérje felszínén - a kristályosítást a felszíni entrópia csökkentése révén elősegíteni hivatott - mutációkat (K741A és K767A) tartalmazó enzim esetében (PDB: 8DUF).

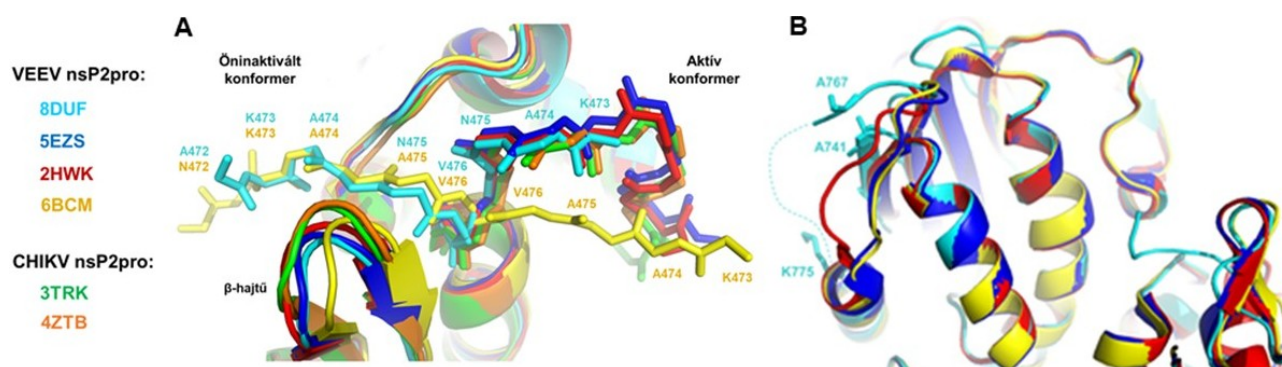


3. ábra. A VEEV nsP2pro aktív hely mutánsának kristályszerkezete. (A) A N475A mutáns VEEV nsP2pro kristályszerkezete (PDB: 6BCM). Bekarikázva az N-terminális régió két különböző konformációs állapota látható, pálcikamoddellel megjelenítve. (B) Az N-terminális régió (kék pálcikamoddellel megjelenített) közelített ábrázolása az aktív és öninaktívált konformációs állapotokban.

Érdekes módon a kristályszerkezetben az nsP2pro egy ún. „öninaktivált” konformere volt megfigyelhető, mely konformációs állapotban az enzim N-terminálisa az aktív helyre fordulva, a szubsztrátkötő helyre (pszeudo-szubsztrátként) kötődik be. Ezt a konformációs állapotot korábban kizárólag egy, az aktív helyen módosított enzim (katalitikusan inaktív N475A mutáns [13]) esetében figyelték meg (PDB: 6BCM [14], 3. ábra), a vad típus esetében ez a konformáció nem volt megfigyelhető (PDB: 2HWK [15]). Munkánk során nsP2pro szerkezetek vizsgálatával kívántuk meghatározni az enzim stabilitását meghatározó sajátságokat, valamint az öninaktivált konformáció és kialakulása szerkezeti hátterét.

A vad típusú nsP2pro (PDB: 2HWK), valamint az aktív helyen (N475A mutáció, PDB: 6BCM) és az enzim felszínén (K741A és K767A mutációk, PDB: 8BUF) módosított enzimek összehasonlító vizsgálatával térképeztük fel az aktív és inaktív konformereket stabilizáló kölcsönhatásokat és határoztuk meg az egyes mutációk hatását. A vizsgálatok magukba foglalták a VEEV és Chikugunya vírus nsP2pro esetében rendelkezésre álló kristályszerkezetek összehasonlítását (4. ábra), valamint a vad típusú és mutáns VEEV nsP2pro szerkezetek molekuladinamikai szimulációk alapján történő elemzését is (5. ábra).

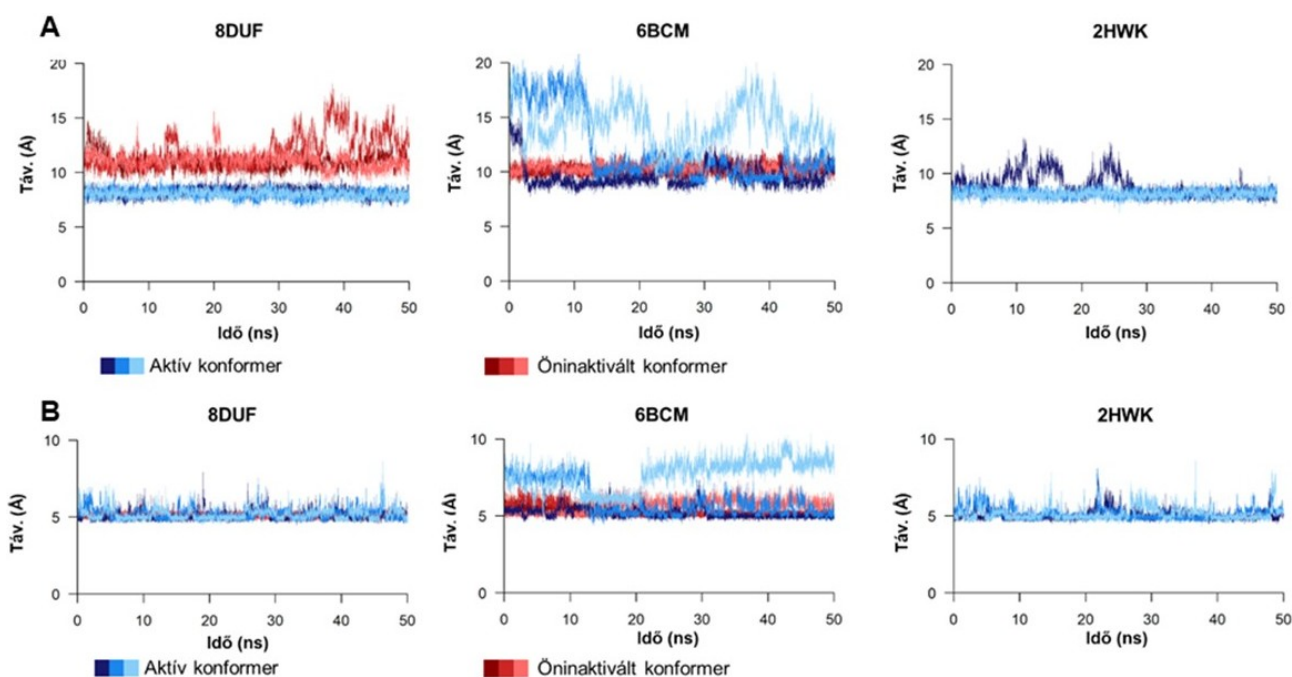
A kristályszerkezetek összehasonlítása alapján megfigyeltük, hogy az N-terminális szakaszok szerkezete alapvető hasonlóságokat és különbségeket mutat az öninaktivált konformerek esetében, többek között az N-terminális egyedi konformációs állapota volt megfigyelhető az aktív hely-mutáns (N475A) esetében (5/A. ábra). A K741A és K767A mutációk hatására megfigyelhető volt egy felszíni hurokrégió flexibilitásának megnövekedése is (5/B. ábra), ami közvetett módon hozzájárulhat az öninaktivált konformáció kialakulásához. Eredményeink alapján az aktív hely N475A mutációja nem kizárólagos előfeltétele az öninaktivált konformáció kialakulásának, hiszen az enzimfelszínen módosított enzim esetében is megfigyelhető volt ez a konformáció.



4. ábra. VEEV és Chikungunya nsP2pro szerkezetek összehasonlítása. (A) Az N-terminális régiók konformációjának összehasonlítása az aktív és öninaktivált konformerek esetében. A színezés az ábrán szereplő színek szerint történt, az N-terminális régió aminosavai (472-477) pálcikamoddellal vannak megjelenítve. **(B)** A Tyr764-Tyr774 aminosavak magába foglaló enzimfelszíni hurok az egyes nsP2pro szerkezetekben. A kék szaggatott vonal az elektronsűrűségi térképben nem látható aminosavakat (Arg769-Tyr774) jelöli a K741A és K767A mutációkat tartalmazó enzim esetében (PDB: 8BUF). Az ábrát Dr. Mótyán János András készítette.

Az öninaktivált és aktív konformációs állapotok összehasonlításához a szerkezetek olyan szoftverek és molekuladinamikai protokollok segítségével vizsgáltuk, melyeket más enzimek vizsgálatában is sikerrel alkalmaztunk [11,16]. Számos intramolekuláris kölcsönhatást és távolságvértéket megvizsgáltunk, melyek információval szolgáltak az aktív hely szerkezetére vonatkozóan. Vizsgáltuk többek között az nsP2pro proteáz és metiltranszferáz doménje közti

távolságértékeket (5/A. ábra), melyek az aktív hely hozzáférhetőségét jellemezhetik, hiszen a szubsztrátkötő hely a két domén közti árokban helyezkedik el (1. ábra). Vizsgáltuk továbbá a katalitikus diádot alkotó cisztein és hisztidin egymáshoz viszonyított távolságát is (5/B. ábra), mely alapján a katalitikus centrum stabilitását jellemeztük. Számítógépes elemzéseink rávilágítottak, hogy az aktív hely mutációja befolyásolja az aktív hely szerkezetét és csökkenti a katalitikus diád stabilitását, ami magyarázatot adhat az N475A mutáns esetében a rendkívül alacsony katalitikus hatékonyságra *in vitro*.



5. ábra. A VEEV nsP2pro dinamikai tulajdonságai (A) A proteáz és metiltranszferáz domének egymáshoz való viszonyát jellemző távolságérték vizsgálata. A grafikonokon az Asn475 és Arg662 aminosavak tömegközéppontjai között meghatározott távolságot ábrázoltuk (Å) az egyes trajektóriák esetében. Az aktív konformerekre jellemző értékeket kézzel, az öninaktiváltak esetében meghatározottakat vörössel jelöltük. A különböző árnyalatok az egyes szimulációkban meghatározott értékeket jelölik ($n=3$). **(B)** Az aktív hely stabilitását jellemző távolságértékek vizsgálata. A grafikonokon a katalitikus diádot alkotó Cys477 és His546 aminosavak tömegközéppontjai között meghatározott távolságot ábrázoltuk (Å) az egyes trajektóriák esetében. A színezés az A panel esetében leírtakkal egyezik. VEEV nsP2pro vad típus, PDB: 2HW; N475A aktív hely mutáns, PDB: 6BCM; K741A és K767A enzimfelszíni mutáns, PDB: 8BUF.

Köszönetnyilvánítás

A doktori dolgozatban tárgyalt munkák a felsorolt pályázatok támogatásával készültek: Adatintenzív és Nyitott Tudomány Program ösztöndíj (Hoffka Gyula részére), Térmaterületi Kiválósági Program (TKP2021-EGA-20), MTA Post-covid jelenségek kutatására irányuló pályázati program (POST-COVID2021-16), „Idea to Life” Tudományos Ötletfejlesztési Program (EFOP-3.6.1-16-2016-00022) és EBSA Bursary (Hoffka Gyula részére). A Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-23-5-DE-486 kódszámú (Mótyán János András részére) és ÚNKP-23-3-II-DE-456 kódszámú (Hoffka Gyula részére) Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült. Hoffka Gyula munkáját az Egyetemi Kutatási Ösztöndíj Program (EKÖP-24-4-I-DE-435), és Dr. Mótyán János András munkáját az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatja (BO/00110/23/5). Köszönet a KIFÜ által biztosított számítási időért.

A doktori disszertáció alapjául szolgáló közlemények

Bozóki, B., Mótyán, J. A., Hoffka, Gy., Waugh, D. S., Tózsér, J. (2020). Specificity Studies of the Venezuelan Equine Encephalitis Virus Non-Structural Protein 2 Protease Using Recombinant Fluorescent Substrates. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**(20): 7686.

Hoffka, Gy., Lountos, G. T., Needle, D., Wlodawer, A., Waugh, D. S., Tózsér, J., Mótyán, J. A. (2023). Self-inhibited State of Venezuelan Equine Encephalitis Virus (VEEV) nsP2 Cysteine Protease: A Crystallographic and Molecular Dynamics Analysis. *Journal of Molecular Biology*, **435**(6): 168012.

Irodalomjegyzék

- [1] Mótyán JA, Mahdi M, Hoffka G & Tózsér J (2022) Potential Resistance of SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) against Protease Inhibitors: Lessons Learned from HIV-1 Protease. *Int J Mol Sci* **23**, 3507.
- [2] Ly H (2024) Ixchiq (VLA1553): The first FDA-approved vaccine to prevent disease caused by Chikungunya virus infection. *Virulence* **15**, 2301573.
- [3] Meyer RF & Morse SA (2008) Viruses and Bioterrorism. In *Encyclopedia of Virology: Volume 1-5*. 406–411.
- [4] Zhang D, Tózsér J & Waugh DS (2009) Molecular cloning, overproduction, purification and biochemical characterization of the p39 nsp2 protease domains encoded by three alphaviruses. *Protein Expr Purif* **64**, 89–97.
- [5] Bozóki B, Mótyán JA, Hoffka G, Waugh DS & Tózsér J (2020) Specificity studies of the venezuelan equine encephalitis virus non-structural protein 2 protease using recombinant fluorescent substrates. *Int J Mol Sci* **21**, 7686.
- [6] Bozóki B, Gazda L, Tóth F, Miczi M, Mótyán JA & Tózsér J (2018) A recombinant fusion protein-based, fluorescent protease assay for high throughput-compatible substrate screening. *Anal Biochem* **540–541**, 52–63.
- [7] Mótyán JA, Miczi M, Oroszlan S & Tózsér J (2021) Specificity of the hiv-1 protease on substrates representing the cleavage site in the proximal zinc-finger of HIV-1 nucleocapsid protein. *Viruses* **13**, 1092.
- [8] Golda M, Mótyán JA, Mahdi M & Tózsér J (2020) Functional study of the retrotransposon-derived human PEG10 protease. *Int J Mol Sci* **21**, 2424.
- [9] Miczi M, Diós Á, Bozóki B, Tózsér J & Mótyán JA (2021) Development of a bio-layer interferometry-based protease assay using HIV-1 protease as a model. *Viruses* **13**, 1183.
- [10] Miltner N, Kalló G, Csősz É, Miczi M, Nagy T, Mahdi M, Mótyán JA & Tózsér J (2023) Identification of SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) Cleavage Sites Using Two-Dimensional Electrophoresis and In Silico Cleavage Site Prediction. *Int J Mol Sci* **24**, 3236.
- [11] Golda M, Hoffka G, Cherry S, Tropea JE, Lountos GT, Waugh DS, Wlodawer A, Tózsér J & Mótyán JA (2024) P1' specificity of the S219V/R203G mutant tobacco etch virus protease. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics* **92**, 1085–1096.
- [12] Hoffka G, Lountos GT, Needle D, Wlodawer A, Waugh DS, Tózsér J & Mótyán JA (2023) Self-inhibited State of Venezuelan Equine Encephalitis Virus (VEEV) nsP2 Cysteine Protease: A Crystallographic and Molecular Dynamics Analysis. *J Mol Biol* **435**, 168012.
- [13] Hu X, Compton JR, Leary DH, Olson MA, Lee MS, Cheung J, Ye W, Ferrer M, Southall N, Jadhav A, Morazzani EM, Glass PJ, Marugan J & Legler PM (2016) Kinetic, Mutational, and Structural Studies of the Venezuelan Equine Encephalitis Virus Nonstructural Protein 2 Cysteine Protease. *Biochemistry* **55**, 3007–3019.
- [14] Compton JR, Mickey MJ, Hu X, Marugan JJ & Legler PM (2017) Mutation of Asn-475 in the Venezuelan Equine Encephalitis Virus nsP2 Cysteine Protease Leads to a Self-Inhibited State. *Biochemistry* **56**, 6221–6230.
- [15] Russo AT, White MA & Watowich SJ (2006) The Crystal Structure of the Venezuelan Equine Encephalitis Alphavirus nsP2 Protease. *Structure* **14**, 1449–1458.
- [16] Hoffka G, Mhana S, Vas M, Toldi V, Mótyán JA, Tózsér J & Szabó A (2024) Modeling protease-sensitive human pancreatic lipase mutations in the mouse ortholog. *Journal of Biological Chemistry* **300**, 107763.



Hoffka Gyula Debrecenben született 1992-ben. A Debreceni Egyetemen előbb 2014-ben kémia BSc, majd 2016-ban vegyészműszaki szakokon szerzett diplomát. Kutatómunkáját a Debreceni Egyetemen, az MTA-DE Lendület Fehérjedinamikai Kutatócsoportban kezdte 2017-ben, majd 2021-ben csatlakozott a Dr. Tózsér József intézetvezető professzor által vezetett Retrovirális Biokémiai Kutató Laboratórium kutatócsoportjához, ahol jelenleg is tudományos segédmunkatársként dolgozik. Többek között különböző virális eredetű fehérjék vizsgálatát végzi számítási kémiai és bioinformatikai módszerekkel. 2024-ben szerzett doktori fokozatot Dr. Mótyán János András egyetemi docens témavezetésével a Debreceni Egyetem Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskolájában.

A magnézium-függő protein-foszfataz 1B modulálja a protein-arginin metiltranszferáz 5 aktivitását a miozin-foszfataz szabályozásán keresztül

Keller Ilka

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani Intézet
Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola
Témavezető: Lontay Beáta, egyetemi docens

Magnesium-dependent-protein phosphatase 1B regulates the protein arginine methyltransferase 5 through the modulation of myosin phosphatase

Összefoglaló

A protein kinázok és foszfatazok kiegyensúlyozott expressziójának és aktivitásának felborulása a tumorképződés és tumorprogresszió alapvető jellemzője. A miozin foszfa-táz (MP), a protein-arginin metiltranszferáz 5 (PRMT5) és a hiszton H4 közötti jelátviteli tengely kulcsszerepet játszik az onkogenezis-ben azáltal, hogy mediálja különböző tumorsuppresszorok és protoonkogének transzkripcióját. Ezen jelátvitel felsőbb szabályozói azonban eddig nem kerültek leírásra. Vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a Mg^{2+}/Mn^{2+} -függő protein-foszfataz 1B (PP2Cb vagy PPM1B) kulcsszerepet játszik ezen protoonkogén jelátvitel szabályozásában, mivel az MP MYPT1 szabályozó alegységét defoszforilálja annak gátló Thr696-os oldalláncán, ezen módosítás pedig a PRMT5 által vezérelt onkogén jelátvitel inaktíválásához vezet. Kísérleteink során a PPM1B gátlása Sanguinarin (SNG) nevű vegyülettel az MP aktivitásának csökkenését, a PRMT5 aktivitásának fokozódását, valamint a hiszton H4 szimmetrikus dimetilációjának növekedését eredményezte HeLa sejtekben. Ezzel szemben az FT-PPM1B transzfekció ellensúlyozta ezen hatásokat, csökkentve a PRMT5 aktivitását és a H4 szimmetrikus dimetilációját, továbbá csökkentette HeLa sejtek kolóniaképző képességét is. Emberi méhnyakrák biopsziák elemzése során jelentős PPM1B expresszió csökkenést figyeltünk meg az egészséges kontrollszövetekhez képest. Ez a csökkenés együtt járt a MYPT1 Thr696 és PRMT5 Thr80 foszforilációjának növekedésével, valamint fokozott H4 szimmetrikus dimetilációval, ami a retinoblasztoma protein expressziójának csökkenéséhez vezetett. Összességében eredményeink alátámasztják, hogy a PPM1B-MP kölcsönhatás tumorsuppresszív szerepet tölt be azáltal, hogy gátolja a PRMT5 aktivitását, és ezáltal szabályozza a génexpressziót a hiszton H4 arginin metilációján keresztül. Mindezek alapján a PPM1B potenciális tumorsuppresszorként és diagnosztikai biomarkerként is alkalmazható a méhnyakrák esetében.

Kulcsszavak: PPM1B, MYPT1, PRMT5, H4, tumorsuppresszor, terápiás célpont

Summary

Aberrant expression and activity of protein kinases and phosphatases are core features in the background of tumorigenesis and tumor progression. The signaling axis involving myosin phosphatase (MP), protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5), and histone H4 plays a critical oncogenic role by mediating the transcription of tumorsuppressors and oncogenes. However, the upstream modulators of this axis have not been clearly defined. In this study, we identify the Mg^{2+}/Mn^{2+} -dependent protein phosphatase 1B (PP2Cb or PPM1B) as a key regulator that activates MP via dephosphorylating its MYPT1 regulatory subunit inhibitory Thr696 sidechain. This interaction leads to the inactivation of the PRMT5-driven oncogenic signaling pathway. Pharmacological inhibition of PPM1B using Sanguinarine (SNG) suppressed MP activity, enhanced PRMT5 function, and elevated symmetric dimethylation of histone H4 in HeLa cells. Conversely, PPM1B overexpression counteracted these effects, reducing PRMT5 activity and H4 methylation. Notably, PPM1B overexpression also impaired the colony-forming ability of HeLa cells through its influence on MP. Analysis of human cervical carcinoma tissue samples revealed a marked reduction of PPM1B expression compared to healthy counterparts. This down-regulation correlated with increased phosphorylation of MYPT1 at Thr696 and PRMT5 at Thr80, along with elevated H4 symmetric dimethylation, culminating in decreased expression of retinoblastoma protein. Altogether, our findings support a tumorsuppressive function for the PPM1B-MP interaction, which restrains PRMT5 activity and regulates gene expression via histone H4 arginine methylation. Therefore, PPM1B emerges as both a potential tumor-suppressor and a diagnostic biomarker in cervical carcinoma.

Keywords: PPM1B, MYPT1, PRMT5, H4, tumor-suppressor, therapeutic target

Bevezetés

A fehérjék poszttranszlációs módosításai – különösen a foszforiláció – kulcsszerepet játszanak a fehérjék aktivitásának, kölcsönhatásainak és stabilitásuk szabályozásában, valamint számos élettani folyamat finomhangolásában. A protein kinázok és foszfatázok aktivitásának és expressziójának egyensúlyában bekövetkező zavar metabolikus és daganatos elváltozások kialakulásának hátterében álló kulcsfontosságú pont [1].

A protein foszfatázok széleskörű funkciója a katalitikus és szabályozó alegységek kombinációjának nagy számából ered. A Ser/Thr-specifikus foszfatázok 90%-a a PPP családba tartozik (pl. PP1, PP2A). A PP1c-t tartalmazó foszfatázok heterodimer formában működnek, ahol a szabályozó alegység feladata a célfehérje meghatározása, illetve befolyásolhatja az enzim aktivitását. Ezek a foszfatázok szabályozó szerepet játszanak többek közt az apoptózisban, differenciációban, sejtciklusban és glükóz homeosztázisban is [1, 2].

A fémionfüggő foszfatázok (PPM vagy PP2C) Mg^{2+} , Mn^{2+} vagy Fe^{2+} ionokat kötnek szerkezetük stabilizálásához, szabályozó alegységgel nem rendelkeznek, mivel esetükben a katalitikus domén felel a szubsztrát felismeréséért és defoszforilációjáért. Fontosak a sejtciklus, sejt differenciáció és immunválasz finomhangolásában. Csökkent expressziójuk tumoros átalakuláshoz vezethet, amit több daganatban (pl. emlő-, hólyag- és májrák) is kimutattak már [3, 4].

A Mg^{2+}/Mn^{2+} -függő protein foszfatáz 1B (PPM1B), 1992-ben került leírásra, és öt izoformáját azonosították emberi szövetekben (pl. szív, izom, here). Részt vesz a TNF- α , AMPK α és p53 útvonalak szabályozásában, így befolyásolja a sejtek stresszválaszt és túlélését [5, 6]. Aktivitását a sanguinarine nevű alkaloid hatékonyan gátolja [7]. A PPM1B csökkent kifejeződése több daganat, például hepatocelluláris karcinóma agresszivitásával hozható összefüggésbe [3], ahol a fehérje degradációját figyelték meg. Tumorszuppresszor szerepének feltárása kulcsfontosságú a rossz prognózisú daganatok megértésében és kezelésében. A PPM1B a citoplazmában és a sejtmagban is lokalizálódhat; HepG2 sejtekben a sejtmagban mutatták ki, ahol a miozin foszfatáz (MP) miozin célzó alegység (MYPT1) szabályozó alegységével lép kölcsönhatásba [8].

A MP a PP1 család tagja, szerkezetileg eltér a család többi tagjától, mivel a PP1c katalitikus és MYPT1 szabályozó alegység mellett egy 20 kDa-os, ismeretlen funkciójú M20 alegység teszi teljessé szerkezetét [9]. Eredetileg a simaizom kontrakció szabályozásában írták le, mivel defoszforilálja a miozin könnyű láncot (MLC20), de MYPT1 révén más szubsztrátokkal is képes kapcsolat kialakítására [10].

Az MP aktivitása a MYPT1 alegység foszforilációja (Thr696, Thr853) révén a RhoA-aktivált kináz (ROK) által, valamint fehérje-fehérje kölcsönhatások által is gátolható [10]. Emellett a holoenzim a PP1c katalitikus alegységen keresztül is szabályozható, például CPI-17 vagy okadánsav által [11].

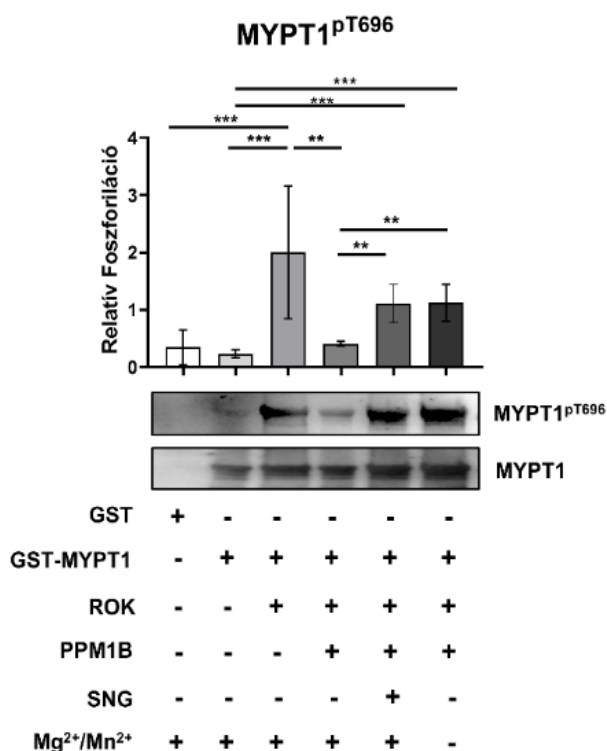
A miozin foszfatáz (MP) kulcsszerepet játszik számos sejtélettani folyamat szabályozásában. Citoplazmatikus partnerei, mint az ezrin, radixin, moezin (ERM), adducin, valamint a Tau és MAP2 fehérjék a sejtadhéziót [12], migrációt és citoskeleton átrendeződését irányítják [10]. A sejtciklust a retinoblasztóma protein (pRb) defoszforilálásával befolyásolja [13]. Az MP a

génexpressziót is módosítja a hiszton deacetiláz 7 (HDAC7) és protein-arginin metiltransferáz 5 (PRMT5) fehérjékkel kialakított kapcsolatán keresztül. A PRMT5 a metiloszóma protein 50 (MEP50) fehérjével metiloszóma komplexet alkot, és hiszton fehérjék (H2A és H4) szimmetrikus dimetilációját végzi [14], így módosul tumorsuppresszorok és protoonkogének transzkripciójának egyensúlyának felbomlása malignus transzformációt indukál [15]. A PRMT5 aktiváló Thr80-as foszforilációjának gátlása tumorprotektív potenciált hordoz. Ezen funkció betöltéséhez elengedhetetlen a MYPT1 nukleáris lokalizációban történő defoszforilálása, így a MP holoenzim gátlása, melyre a MYPT1 sejtmagi kölcsönható partnerei közül egyedül a PPM1B érkezik potenciális jelöltnek.

Az MP kifejeződésének és aktivitásának zavara szerepet játszhat különböző daganatok, így a hepatocelluláris karcinóma és leukémiák progressziójában is [10]. A cervix carcinoma, mely magas incidenciájú női daganat, gyakran társul HPV 16 és 18 fertőzéssel. A daganatos átalakulás hátterében a kinázok és foszfatázok, különösen a ROK/MP tengely működési zavara állhat [16]. Kutatások szerint a MYPT1 expresszió csökkenése és foszforilációjának fokozódása elősegítheti a daganatképződést, ami indokolja az MP szerepének további vizsgálatát méhnyakrák esetén.

Eredmények és következtetések

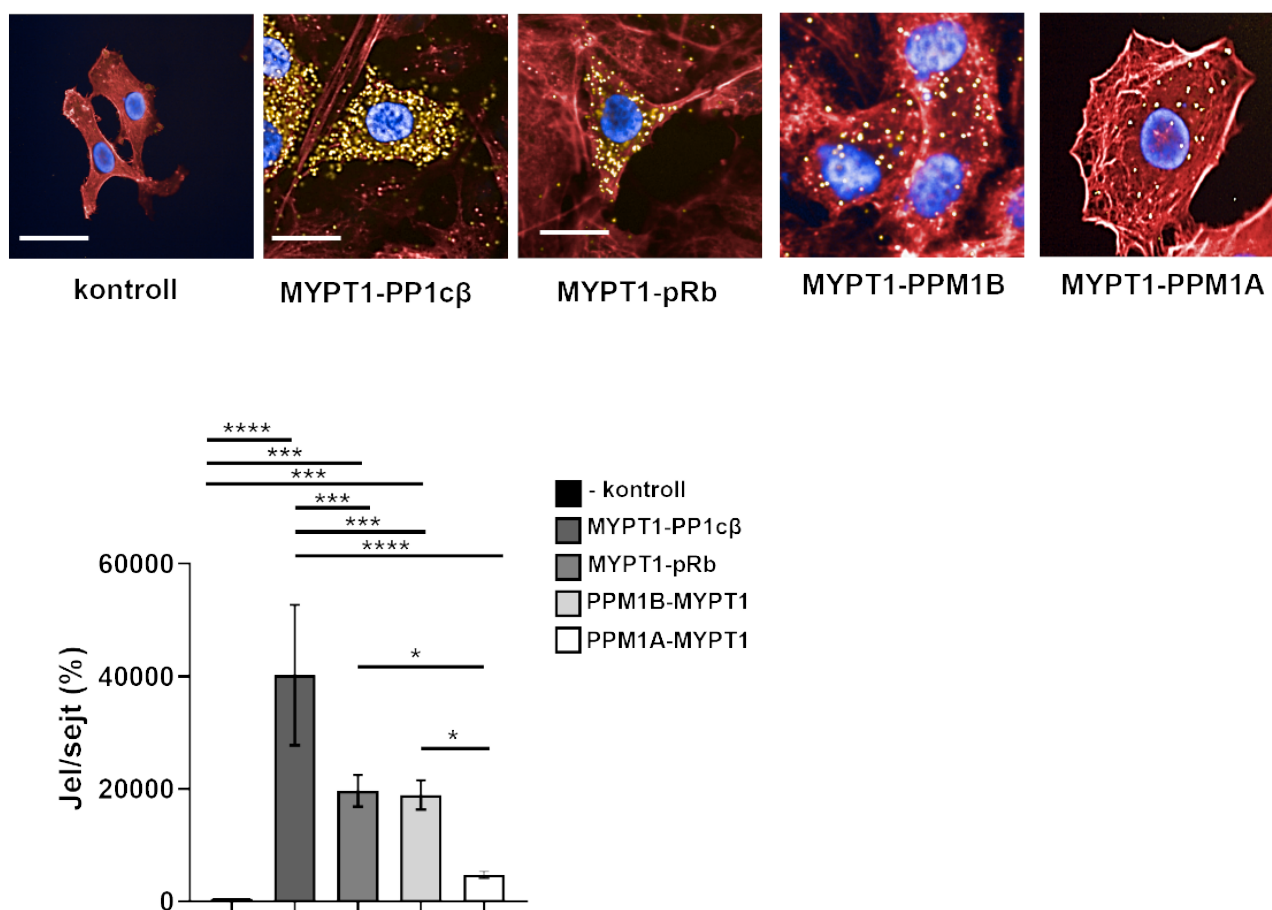
A MYPT1 és PPM1B fehérjék kölcsönhatásának vizsgálatát immunprecipitációs, pull-down és Duolink PLA Proximity Ligation esszé alkalmazásával igazoltuk, mely eredmények alátámasztották a MYPT1 és a PPM1B között fennálló kölcsönhatást. A PPM1B és MYPT1 közötti enzim-szubsztrát kapcsolatot *in vitro* ROK kináz és PPM1B foszfatáz esszé által validáltuk.



1. ábra. A PPM1B aktiválja az MP-t a MYPT1 Thr696 gátló foszforilációjának defoszforilálásával. Tisztított GST vagy GST-MYPT1-t Glutation-Szepearóz 4B gyöngyökhöz kapcsoltunk. A gyöngyökhöz kötött GST-MYPT1-et ROK segítségével foszforiláltuk, majd PPM1B-vel inkubáltuk Mg²⁺ és Mn²⁺ ionok jelenlétében, vagy a nélkül, vagy Mg²⁺ és Mn²⁺ ionok + 1 μ M Sanguinarine jelenlétében. A GST-MYPT1 foszforilációjának változását Western blot analízissel vizsgáltuk MYPT1pT696 ellen termeltetett antitest alkalmazásával. Két csoportot párosítatlan kétmintás t-próbával, több csoportot egy utas ANOVA-val hasonlítottunk össze, ahol $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**) és $p < 0,001$ (***). Egy oszlop értéke értékek $n=3-11$, átlag $\pm$ SD. SNG: sanguinarine, OA: okadánsav, ROK: RhoA-aktivált protein kináz.

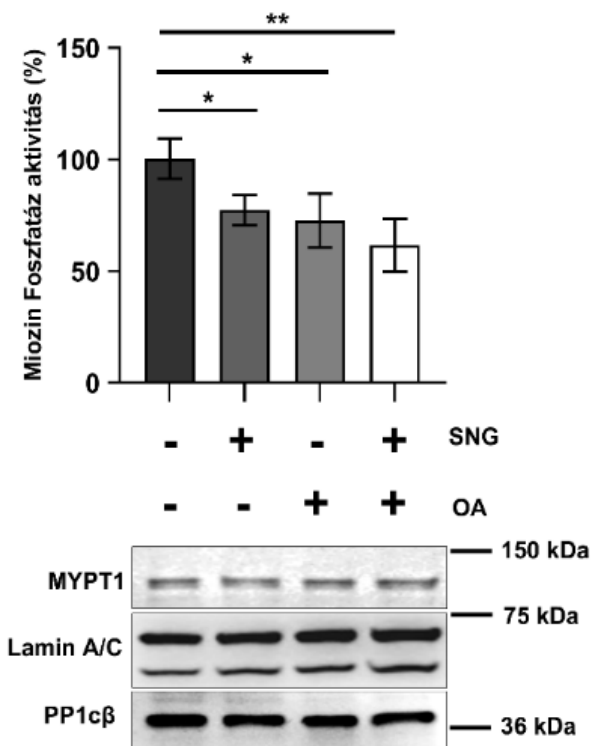
Az *in vitro* kináz assay során szubsztrátként ROK által foszforilált GST-MYPT1-et használtunk, majd a PPM1B hatását a MYPT1 Thr696 foszforilációjára mértük, mely során bebizonyosodott, hogy a PPM1B szubsztrátja a MYPT1 Thr696-os gátló foszforilációs helye. A MYPT1 Thr696-os foszforiláció változását a PPM1B gátlószere, SNG alkalmazása során is vizsgáltuk, mely kezelés szignifikánsan növelte a MYPT1 Thr696 foszforilációját. A fémionok kivonásával végzett kezelés igazolta a PPM1B aktivitásának fémion-függőségét, mely során a MYPT1 foszforilációja szignifikánsan nőtt (1. ábra).

Korábbi irodalmi adatok már leírták a PPM1B-t mint a MYPT1 nukleáris kölcsönható partnerét HepG2 sejtekben [8], és bár az enzimek közötti sejtmagi fehérje-fehérje kölcsönhatások már korábban igazolták, a Duolink Proximity Ligation assay által szerzett adatok alapján a két enzim közötti kölcsönhatás a sejtmagon kívül is fennállhat, és a sejtek citoplazmatikus területén szerepet játszhat a jelátvitel szabályozásában. Szintén igazoltuk, hogy a MYPT1 szelektíven a PPM1B és nem a PPM1A izoformával alakít ki kölcsönhatást (2. ábra).



2. ábra. A PPM1B és MYPT1 közötti fehérje-fehérje kölcsönhatás igazolása Duolink PLA fehérje-fehérje interakciós esszé segítségével (A) A MYPT1 és PPM1B közötti kölcsönhatások kvantitatív elemzése Duolink PLA fehérje-fehérje interakciós esszé kivitelezésével. A retinoblasztóma fehérjére (pRb), illetve a PP1cβ-ra specifikus antitestekkel jelölt csoportokat pozitív kontrollként használtuk. Az MYPT1 kölcsönhatását PPM1A antitesttel is vizsgáltuk. Az F-aktint Alexa688 Falloidinnal (piros), a sejtmagokat pedig DAPI-val (kék) festettük meg. A fehérje-fehérje kölcsönhatásokat sárga fluoreszcens jel mutatja. Méretarány: 10 μ m. (B) Az oszlopdiagram a Duolink PLA fehérje-fehérje interakciós esszé során megjelenített fluoreszcens jelek számát mutatja, sejtszámra normalizálva. A negatív kontroll csoport értékét 100%-nak tekintettük, és minden más csoportot ehhez viszonyítva ábrázoltuk oszlopdiagramon, ahol egy oszlop az adott csoport átlagát $\pm$ SD-t reprezentálja ($n=3-9$). A csoportokat egyutas ANOVA segítségével hasonlítottuk össze, ahol (*) $p < 0,05$, (**) $p < 0,001$ és (***) $p \leq 0,0001$.

A következő lépésben a PPM1B és MYPT1 közötti igazolt interakció szabályozó hatását vizsgáltuk a miozin foszfatáz (MP) aktivitására, HeLa sejtekben. A PPM1B SNG általi gátlása jelentős csökkenést okozott az MP enzimaktivitásában, míg az okadánsav (OA) alkalmazása szintén csökkentette az MP aktivitást (3. ábra). Az OA és SNG kombinációja additív hatást mutatott, amely tovább erősítette, hogy a PPM1B gátlása csökkenti az MP aktivitását.



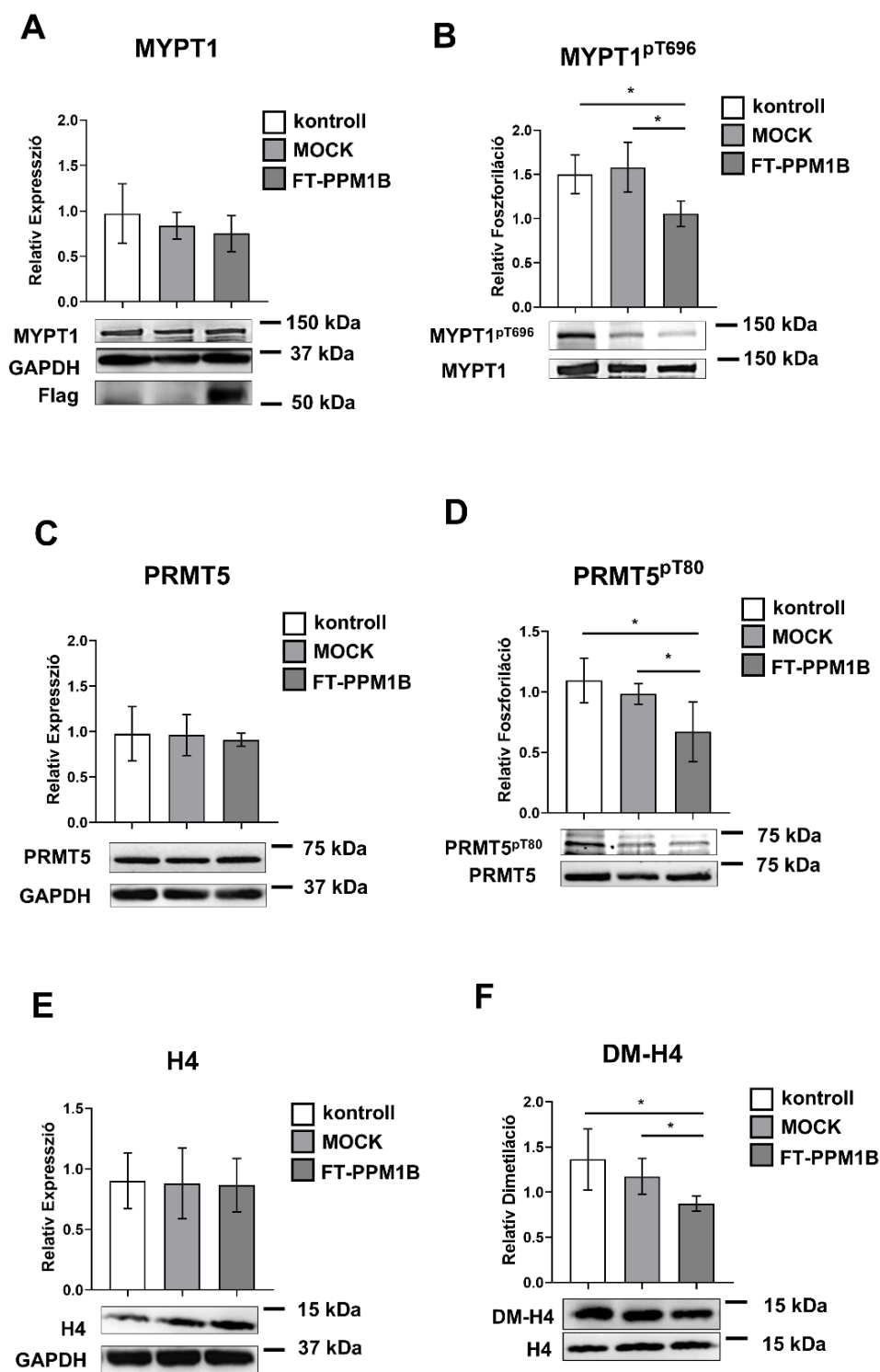
3. ábra. A PPM1B gátlása csökkenti az MP aktivitását. A HeLa sejteket $1 \mu\text{M}$ SNG-vel vagy 50 nM OA-val, avagy ezek kombinációjával kezeltük, kontrollként kezeletlen mintát alkalmaztunk. A miozin-foszfatáz aktivitását $1 \mu\text{M}$ ^{32}P -miozin szubsztráttal szemben értékeltük. A mintákban felszabaduló ^{32}P -t mértékét normalizáltuk az MYPT1 fehérje mennyiségéhez, amelyet GST-MYPT1 rekombináns fehérjén alapuló kalibrációs görbe segítségével számítottunk ki, és az értékeket a kontroll csoport %-os arányában ábrázoltuk oszlopdiagrammon, ahol egy oszlop értéke a csoport átlagát mutatja, $\pm$ SD; $n=3$. A csoportokat egyutas ANOVA-val, Tukey post-hoc teszttel követve hasonlítottuk össze, ahol $p < 0,05$ (*) és $p < 0,01$ (**). A sejtlizátumok MYPT1 és PP1c MP holoenzim tartalmának vizsgálata céljából Western blot analízis készült MYPT1, PP1cβ elleni antitestek felhasználásával, belső kontrollként lamin A/C szolgált. SNG: sanguinarine, OA: okadánsav.

Előzetes kísérleteink alapján igazoltuk, hogy a PPM1B gátlása SNG alkalmazásával, megnövelte a MYPT1 gátló foszforilációját *in vitro* kináz esszében (1. ábra), és csökkentette a MP holoenzim aktivitását (2. ábra).

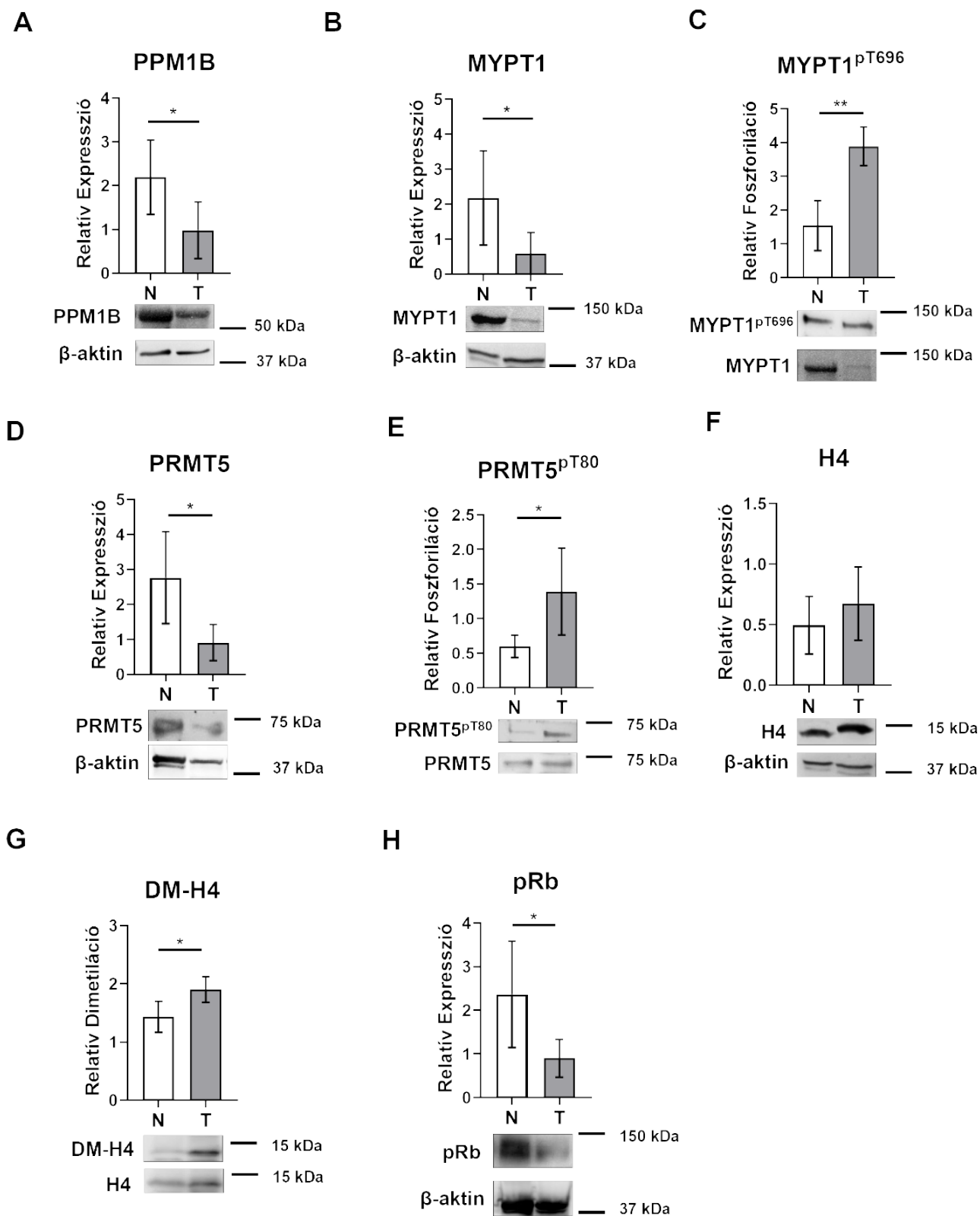
A PPM1B izoformához kapcsolódó specifikus hatások kimutatása érdekében HeLa sejteket FT-PPM1B plazmiddal transzfektáltunk (4. ábra). A PPM1B overexpresszió nem befolyásolta a MYPT1 kifejeződését, de az MP aktivitását növelte és a PRMT5 aktivitást csökkentette a MYPT1 Thr696-os foszforiláció növelésével, illetve a PRMT5 Thr80-as foszforiláció csökkentésével, ami csökkent H4 szimmetrikus dimetilációt eredményezett. Eredményeink szerint a PPM1B által szabályozott MP aktivitás közvetlen kapcsolatban áll a PRMT5 aktivitásával, illetve a sejtmagban kulcsszerepet játszik az MP szabályozásában, és a PPM1B aktivitásának csökkenése hozzájárul a daganatképződéshez (4. ábra).

A humán cervicalis carcinoma szövetekben végzett Western blot analízis alapján a PPM1B és MYPT1 expressziója csökkent a daganatos mintákat egészséges egyénekből származó

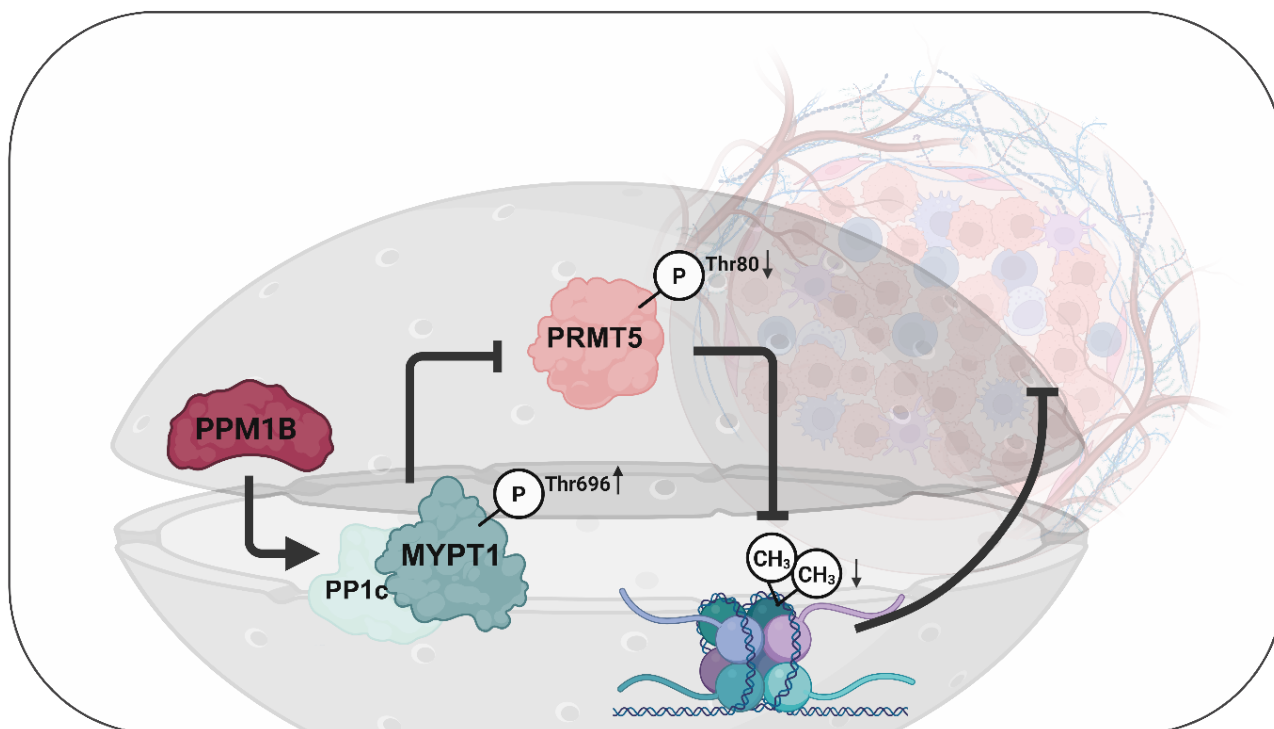
biopsziákhoz viszonyítva (5. ábra), míg a PRMT5 foszforilációja emelkedett tumoros szöveti lizátumokban. A H4 szimmetrikus dimetilációja is növekedett a daganatos szövetekben, a pRb tumorszuppresszor expressziója pedig csökkent a tumoros mintákban, ami megerősíti, hogy a PPM1B/MP/PRMT5/H4 tengely szerepe fontos a méhnyakrákban (5. ábra).



4. ábra. Az FT-PPM1B transzekció hatása az MP expressziójára és aktivitására HeLa sejteken. Nem transzfektált (kontroll), üres (MOCK) és Flag-PPM1B szekvenciát tartalmazó (FT-PPM1B) vektorral transzfektált HeLa sejtek fehérjeit Western blot analízissel anti-MYPT1 (A), anti-MYPT1^{pT696} (B), anti-PRMT5 (C), anti-PRMT5^{pT80} (D), anti-H4 (E), anti-DM-H4 (F) antitestek felhasználásával. A kapott eredményeket oszlopdiagrammon ábrázoltuk, ahol egy oszlop az adott csoport átlagát $\pm$ SD mutatja, $n=3-6$. Két csoportot párosítatlan kétmintás t -tesztel, több csoportot egyutas ANOVA-val hasonlítottunk össze, ahol $p < 0,05$ (*).



5. ábra. A PPM1B/MP/PRMT5/H4 onkogén jelátviteli útvonal elemeinek expressziója és aktivitása human méhnyakrák mintákban. Normál (N) és daganatos (T) human cervicalis carcinomából származó szöveti lizátumokat Western blot analízissel vizsgáltunk anti-PPM1B (A), anti-MYPT1 (B), anti-MYPT1^{pT696} (C), anti-PRMT5 (D), anti-PRMT5^{pT80} (E), anti-H4 (F), anti-DM-H4 (G) és anti-pRb (H) elsődleges antitestek felhasználásával. Eredményeinket oszlopdiagrammon ábráztuk, ahol egy oszlop a csoport átlagát $\pm$ SD formátumban jeleníti meg ($n=3-8$). A csoportokat párosítatlan kétmintás t-tesztel hasonlítottuk össze, ahol $p < 0,05$ (*) és $p < 0,01$ (**).



6. ábra. A PPM1B/MP/PRMT5/H4 jelátviteli útvonal sematikus ábrázolása. A PPM1B katalitikus aktivitása révén eltávolítja a MP MYPT1 szabályozó alegységének Thr696-os foszforilációját, ezáltal kiváltva a PRMT5 inaktiválását, és a H4-es fehérje szimmetrikus dimetilációjának csökkenését. Eredményként gátlódik a malignus transzformáció, melynek hátterében a protoonkogének és tumorszuppresszorok expressziójának megváltozása áll. **MYPT1**: miozin célzó alegység 1; **PRMT5**: protein arginin metiltransferáz 5; **PPM1B**: Mg^{2+}/Mn^{2+} -függő protein foszfatáz 1B.

Összegzésül, kutatásaink megerősítik, hogy a PPM1B az MP/PRMT5/H4 jelátviteli útvonal kritikus szabályozó eleme, és tumorszuppresszor funkcióval bír. A PPM1B intranukleáris lokalizációban képes az MP MYPT1 szabályozó alegységének gátló hatású Thr696-os foszforilációját eltávolítani, ennek következményeként csökken a PRMT5 Thr80-as aktiváló foszforilációja és a H4-es fehérje szimmetrikus dimetilációja (6. ábra). Ezen módosítások hatására oly módon módosul különböző tumorszuppresszorok és protoonkogének expressziója, mely a sejteket védi a malignus transzformációtól. Ezen eredmények alapján a PPM1B és MP farmakológiai aktiválása potenciális rákterápiás megközelítést kínálhat, különösen a méhnyakrák esetében.

A doktori dolgozat alapjául szolgáló publikációk

Keller, I., Ungvári, Á., Major, E., Horváth, D., Kónya, Z., Tóth, E., Erdődi, F., Kiss, A. & Lontay, B. (2025) Magnesium-dependent-protein phosphatase 1B regulates the protein arginine methyltransferase 5 through the modulation of myosin phosphatase, *J Biol Chem.* 301, 108107.

Keller, I., Ungvári, Á., Kinter, R., Szalmás, F., Kókai, E. & Lontay, B. (2024) Smoothelin-like protein 1 promotes insulin sensitivity and modulates the contractile properties of endometrial epithelial cells with insulin resistance, *Front Endocrinol (Lausanne)*. 15, 1375771.

Irodalomjegyzék

- [1] Cohen, P. T., Brewis, N. D., Hughes, V. & Mann, D. J. (1990) Protein serine/threonine phosphatases; an expanding family, *FEBS Lett.* **268**, 355-9.
- [2] Hubbard, M. J. & Cohen, P. (1989) Regulation of protein phosphatase-1G from rabbit skeletal muscle. 2. Catalytic subunit translocation is a mechanism for reversible inhibition of activity toward glycogen-bound substrates, *Eur J Biochem.* **186**, 711-6.

- [3] Ying, H., Ji, L., Xu, Z., Fan, X., Tong, Y., Liu, H., Zhao, J. & Cai, X. (2020) TRIM59 promotes tumor growth in hepatocellular carcinoma and regulates the cell cycle by degradation of protein phosphatase 1B, *Cancer Lett.* **473**, 13-24.
- [4] Yang, Z., Xu, G., Wang, B., Liu, Y., Zhang, L., Jing, T., Tang, M., Xu, X., Jiao, K., Xiang, L., Fu, Y., Tang, D., Zhang, X., Jin, W., Zhuang, G., Zhao, X. & Liu, Y. (2021) USP12 downregulation orchestrates a protumorigenic microenvironment and enhances lung tumour resistance to PD-1 blockade, *Nat Commun.* **12**, 4852.
- [5] Pondugula, S. R., Flannery, P. C., Apte, U., Babu, J. R., Geetha, T., Rege, S. D., Chen, T. & Abbott, K. L. (2015) Mg²⁺/Mn²⁺-dependent phosphatase 1A is involved in regulating pregnane X receptor-mediated cytochrome p450 3A4 gene expression, *Drug Metab Dispos.* **43**, 385-91.
- [6] Bao, Y., Qian, C., Liu, M. Y., Jiang, F., Jiang, X., Liu, H., Zhang, Z., Sun, F., Fu, N., Hou, Z., Ke, Y., Li, Y. & Qian, Z. M. (2021) PRKAA/AMPK α phosphorylation switches the role of RASAL2 from a suppressor to an activator of autophagy, *Autophagy.* **17**, 3607-3621.
- [7] Aburai, N., Yoshida, M., Ohnishi, M. & Kimura, K. (2010) Sanguinarine as a potent and specific inhibitor of protein phosphatase 2C in vitro and induces apoptosis via phosphorylation of p38 in HL60 cells, *Biosci Biotechnol Biochem.* **74**, 548-52.
- [8] Sipos, A., Ivan, J., Becsi, B., Darula, Z., Tamas, I., Horvath, D., Medzihradzsky, K. F., Erdodi, F. & Lontay, B. (2017) Myosin phosphatase and RhoA-activated kinase modulate arginine methylation by the regulation of protein arginine methyltransferase 5 in hepatocellular carcinoma cells, *Sci Rep.* **7**, 40590.
- [9] Hartshorne, D. J., Ito, M. & Erdodi, F. (1998) Myosin light chain phosphatase: subunit composition, interactions and regulation, *J Muscle Res Cell Motil.* **19**, 325-41.
- [10] Kiss, A., Erdodi, F. & Lontay, B. (2019) Myosin phosphatase: Unexpected functions of a long-known enzyme, *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* **1866**, 2-15.
- [11] Bialojan, C. & Takai, A. (1988) Inhibitory effect of a marine-sponge toxin, okadaic acid, on protein phosphatases. Specificity and kinetics, *Biochem J.* **256**, 539-544
- [12] Fukata, Y., Kimura, K., Oshiro, N., Saya, H., Matsuura, Y. & Kaibuchi, K. (1998) Association of the myosin-binding subunit of myosin phosphatase and moesin: dual regulation of moesin phosphorylation by Rho-associated kinase and myosin phosphatase, *J Cell Biol.* **141**, 409-18.
- [13] Kiss, A., Lontay, B., Becsi, B., Markasz, L., Olah, E., Gergely, P. & Erdodi, F. (2008) Myosin phosphatase interacts with and dephosphorylates the retinoblastoma protein in THP-1 leukemic cells: its inhibition is involved in the attenuation of daunorubicin-induced cell death by calyculin-A, *Cell Signal.* **20**, 2059-70.
- [14] Borzsei, R., Bayarsaikhan, B., Zsido, B. Z., Lontay, B. & Hetenyi, C. (2022) The Structural Effects of Phosphorylation of Protein Arginine Methyltransferase 5 on Its Binding to Histone H4, *Int J Mol Sci.* **23(19):11316**.
- [15] Kim, H. & Ronai, Z. A. (2020) PRMT5 function and targeting in cancer, *Cell Stress.* **4**, 199-215.
- [16] R, v. d. G. (2019) PPM1B regulates PRMT5 activity and tumor growth in cervical carcinoma, *J Cancer Research.*



Keller Ilka. 2019-ben végezte el egyetemi tanulmányait a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karán, mint általános orvos, majd az Orvosi Vegytani Intézetnél kezdte el doktori kutatásait Dr. Lontay Beáta témavezetésével, a Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola doktori programjában, ahol vizsgálta a PPM1B/MP/PRMT5/H4 jelátviteli útvonal hatásait humán cervicalis carcinomában, illetve az SMTNL1 fehérje hatásait endometriális epitheliális sejek inzulin jelátviteli útvonalára, és differenciációs mechanizmusaira. Jelenleg az Orvosi Vegytani Intézet munkatársa.

„Áttekintő közlemények az MBKE tagjainak tollából” című rovat felhívása

Sarkadi Balázs
rovatvezető

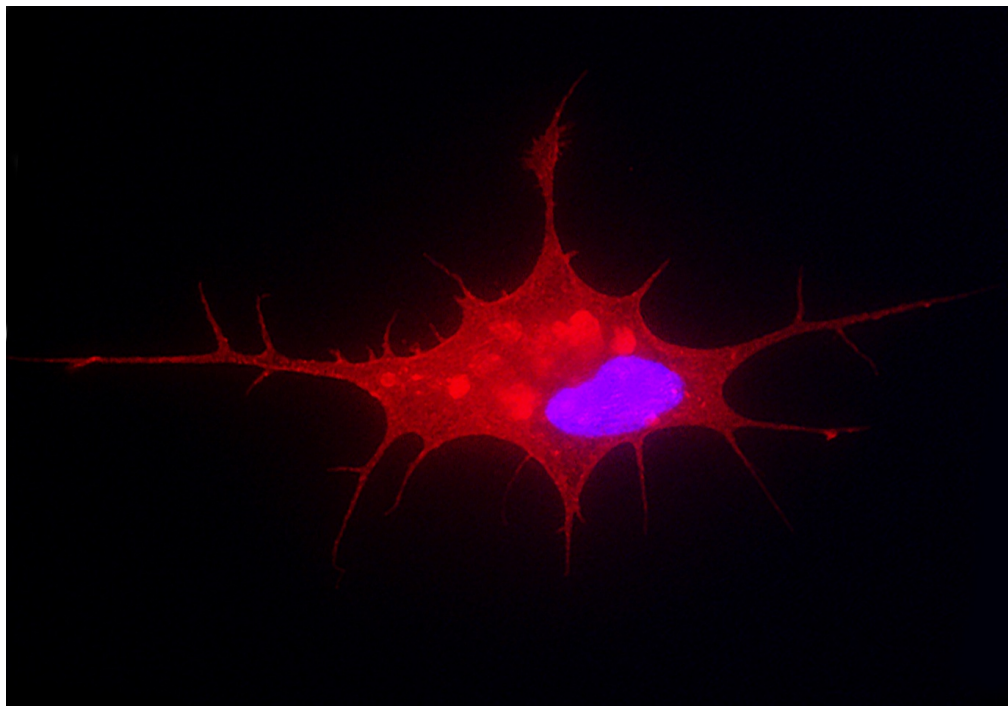
A BIOKÉMIA folyóiratban hírül kívánjuk adni a MBKE tagok által írt, jelentős nemzetközi folyóiratokban megjelent angol nyelvű áttekintő (review) cikkeket. Biztosak vagyunk benne, hogy ez lehetővé tenné a hazai laboratóriumokban művelt témák jobb megismerését, anélkül, hogy a szerzőknek bármilyen külön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



Bemutatkozik a ganglionléc sejt



Nagyítás: (900x)

Készült: Nikon Eclipse E800

Intézet: Semmelweis Egyetem, Anatómiai, Szövet-, és Fejlődéstani Intézet

Készítette: Nagy Nándor

Témavezető: Nagy Nándor

A **ganglionléc sejtek** (más néven: dúcléc sejt, neural crest cells) az embrionális fejlődés során ideiglenesen megjelenő, multipotens és intenzív migrációs képességgel rendelkező ektodermális eredetű, de mesenchymális morfológiával rendelkező őssejttípus. A ganglionléc sejtek a korai embrionális fejlődés során epithelio-mesenchymális átalakulással a záródó velőcső neuroepitheliális redőiről válnak le. Kiáramlásuk után intenzív migrációt folytatnak az embrióban, különböző szervkezdeményeket kolonizálnak, ahol számos különféle sejttypusokká (arckoponya kötőszöve, endokrin sejtek, bőr pigmentsejtek, gerincvelői ganglionokat alkotó idegsejtek, a teljes bélidegrendszer, az idegrostokat borító Schwann-sejtek) differenciálódnak. Sejtenyésztésben a ganglionléc sejteket nagy, kerek sejtmag (kék, DAPI) jellemzi, ami jól elkülönül a citoplazmától (piros, HNK1; CD57), amelynek mesenchymális sejtekre jellemző nyúlványos szerkezete van.

A ganglionléc sejtek migrációjának és differenciálódásának szabályozása szigorúan szabályozott genetikai és molekuláris jelátviteli folyamatokon keresztül történik. Ha ezek a folyamatok zavart szenvednek, az súlyos fejlődési rendellenességekhez vezethet, mint például a Hirschsprung-kór (bélidegrendszeri zavar), a Waardenburg-szindróma (pigmentációs és hallászavarok) vagy a DiGeorge-szindróma (szív- és arcfejlődési rendellenességek).

Beszámoló a 2025. évi Magyar Molekuláris Élettudományi Konferenciáról

Alexa Anita

Biokémia újság, főszerkesztő

Abstract

The Hungarian Biochemical Society (MBKE) and the Hungarian Genetic Society (MAGE) co-organized their seventh joint conference, titled "Hungarian Molecular Life Sciences 2025", which took place in Eger from March 28 to March 30, 2025. This conference provided an excellent platform for national and Hungarian researchers to discuss their findings and ideas related to biochemistry, cell and structural biology, developmental biology, classical and molecular genetics, the molecular biology of human diseases, systems biology, synthetic biology, proteomics, genomics, epigenetics, and bioinformatics. Nearly 300 participants, ranging from students to emeritus professors, attended the event. Over the course of three days, attendees enjoyed five plenary lectures, one company presentation, 62 oral presentations, and 132 poster exhibitions. In addition to the valuable professional exchanges, attendees had the opportunity to relax at the venue, Hotel Eger & Park, and to explore the city and its surroundings.

Két évente a tavasz beköszöntével megrendezésre kerül a Molekuláris Élettudományi Konferencia. Az ideit március 28 és 30 között rendezte meg a Magyar Biokémiai Egyesület (MBKE) és a Magyar Genetikusok Egyesülete (MAGE) a szokott helyen, Egerben. Már vártunk nagyon, hisz a konferencia amellett, hogy szakmailag színvonalas, sok baráttal és kollégával találkozhatunk, és nagyon kellemes helyen kerül megrendezésre. A Hotel Eger & Park kényelmes szobái, wellness részlege és finom ételei mindenkit vonzanak. Ráadásul gyönyörködhattünk Egerben és környékében is. A szakmai program most is igényes és sokrétű volt a konferencia főszervezőinek köszönhetően, akik nemzetközileg is elismert kutatók: Buday László (MBKE elnöke), Mihály József (MAGE elnöke), Lontay Beáta (MBKE főtitkára), Sinka Rita (MAGE főtitkára), Kovács Mihály (MBKE alelnöke) és Vilmos Péter (MAGE elnökségi tag).

Ez volt a 7. közös szervezésű konferencia, ami kiváló lehetőség volt a hazai és külföldi kutatók számára, hogy megvitassák eredményeiket és gondolataikat a biokémia, sejt- és szerkezetbiológia, fejlődésbiológia, klasszikus és molekuláris genetika, betegségek molekuláris biológiája, rendszerbiológia, szintetikus biológia, proteomika, genomika, epigenetika és bioinformatika területén.

A rendezvényen közel 300-an vettünk részt hallgatóktól az emeritus professzorokig. A három nap folyamán 5 plenáris, 1 céges és 62 rövidebb előadást hallhattunk párhuzamosan 2 teremben. 132 poszter került kiállításra, amit két poszter szekcióban lehetett alaposabban megtekinteni. A posztereket egy tíztagú bizottság bírálta el Lontay Beáta és Sinka Rita vezetésével. A legjobbnak ítélt 5 poszter szerzője a 3. nap végén díjat kapott.

A konferencián 17 molekuláris biológiai és diagnosztikai termékeket kínáló cég képviseltette magát, mutatta be termékeit, szolgáltatásait a standokon, és egyben szponzorálta a konferenciát. Az általuk meghirdetett QR kód vadászon nagyon sokan részt vettek. Négy kiállítói felajánlást és egy MediaMarkt utalványt is kisorsoltak. De nézzük a konferencia eseményeit napok szerint.

1. nap, március 28., péntek

A konferenciát Buday László, a MBKE elnöke nyitotta meg, majd utána három plenáris előadást hallhattunk. Elsőként Papp Balázstól (HUN-REN SZBK) a fenyegető antibiotikum rezisztencia lehetséges kezeléséről, majd Boros Imre (HUN-REN SZBK) elmondta, hogyan fonódott össze életútja a hazai rekombináns DNS-technológia fejlődésével. Előadása végén Buday László, az MBKE elnöke és Lontay Beáta főtitkár átadta a Tankó Béla életműdíjat. Végül Kovács L. Gábor (Pécsi Tudományegyetem, Szentágothai Kutató Központ) az egyetemen létrejött Krio-EM labor megalapításáról és működéséről beszélt. Utána egy céges előadás keretében megismerkedhettünk a Merck Kft. által forgalmazott Millicell® sejtenyésztő eszközök előnyeivel.

Péntek délután az érkezőket finom szendvicsekkel fogadta a Hotel Eger & Park. A résztvevők nagy része itt is szállt meg. A hotel biztosította a reggelit, ebédet és a kávészünetekben felszolgált frissen sült sütit, pogácsákat és frissítőket.

A plenáris előadások után rövidebb, 15 perces előadások váltották egymást. Majd a vacsora után itallal egybekötött poszterszekció következett. Az est fénypontja a MBKE Junior Szekciójának szervezésében tartott kvíz játék volt, ahol nemcsak a szakmai tudást, de az általános műveltséget is elő kellett venni. A nagyon jó hangulatú, felejthetetlen élményt nyújtó estét köszönjük a szervezőknek és reméljük, máskor is megörvendeztetnek minket hasonlóval. A győztes csapat a Fésüs x Szabó lett a Debreceni Egyetemről. Akinek még volt ezek után ereje, elindult a spontán kocsmatúrára.



1. kép. A kvíz 1. helyezettje a Debreceni Egyetem csapata: Fésüs x Szabó.



2. kép. A kvíz 2. helyezettje az ELTE Biokémiai Tanszék csapata: *The next phase*.



3. kép. A kvíz 3. helyezettje egy Szegedről érkezett vegyes csapat: *Master mix*.

2. nap, március 29., szombat

Szinte egész nap esett-csepergett az eső, de semmi baj, hisz bent jó volt a hangulat, érdekesek voltak az előadások. Ebédig legalább 20 előadás hallhattunk a Betegségek molekuláris mechanizmusa, Vezikuláris transzport és a Sejtdifferenciáció és Jelátvitel szekciókban.

Ebédszünetben tartotta meg a Magyar Biokémiai Egyesület az éves közgyűlését, amelyen elfogadtuk a főtítkár asszony beszámolóját és a Pénzügyi beszámolót. Buday elnök úr „Örökös tiszteletbeli főszerkesztő” címmel és oklevéllel jutalmazta a Biokémia újság korábbi főszerkesztőjének, Szűcs Máriának több mint 15 éves kiváló és áldozatos munkáját. Tapasztalatára és munkájára még most is számítunk. Kevés fiatal jelent meg a MBKE éves közgyűlésén, gondolom túl éhesek voltak, és nem akarták beáldozni az ebédjüket. Pedig, ha eljöttek volna, jobban jártak volna, hisz külön tálaltak nekünk, és nagyon kényelmesen meg tudtunk ebédelni.



4. kép. Szűcs Mária a Biokémia újság „Örökös Tiszteletbeli Főszerkesztő” kitüntető címét kapta.

Ebéd után Bernad Perpal (International CCN Society, France) plenáris előadása a CCN fehérjecsáláról szólt, akit Lumir Krejci (Masaryk University, Brno) követett. Az archeogenetika és bioinformatika előadások után ismét a poszterszekció következett. Ezután a szellemileg

kifáradt hallgatóság egy kellemes hangulatú bankett vacsorán felfrissült, és kezdődhetett a tánc. A tánchoz a Madarak együttes szolgáltatta a retrozenét, aminek anyagát a rendszeres konferenciába járók már kívülről tudnak. De ettől függetlenül nagyon jól szórakoztunk, együtt énekeltünk és táncoltunk hajnalig. Igaz, másnap nehéz volt felkelni!



5. kép. Éljen a buli!



6. kép. A vonatozást nem lehet kihagyni!

3. nap, március 30., vasárnap

Ragyogó napsütés és óraállítás előre. Nagyon sok kávé fogyott aznap délelőtt. De a szekciók nagyon érdekesek: Genom biológia és DNS-javítás, Fehérje szerkezet, Fejlődésbiológia, Tumorbiológia. A konferenciát Mihály József, a MAGE elnöke zárta, és egyben kiosztotta a poszter díjakat.

FEBS Open Bio poszter díjas:

Németh-Szatmári Orsolya, Szegedi Tudományegyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszék, Szeged
Phase-separated ribosome-nascent chain complexes in stress response
A Biokémia hasábjain a 19. oldalon olvasható a munka összefoglalója.

A Magyar Biokémiai Egyesület díjazottjai:

Benő Alexandra, Magyar Molekuláris Medicina Kiválósági Központ, Szeged
Unraveling tumor microenvironment heterogeneity in SCLC and NSCLC through single-cell RNA sequencing

Nagy Réka, Semmelweis Egyetem, Budapest
The role of the small GTPase ARF6 and sorting Nexin SNX27 in endosomal recycling of the plasma membrane calcium pump PMCA4B

A Magyar Genetikusok Egyesületének díjazottjai:

Falcsik Gergő, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Genetika Tanszék, Budapest
Enhancing autophagic degradation by silencing GTPase activating proteins in the nervous system of *Drosophila Melanogaster*

Aishwarya Sanjay Chhatre, HUN-REN SZBK, Genetika Intézet, Szeged
Synaptic sculpting by glial phagocytic pathways during *Drosophila* optic lobe development

Gratulálunk a díjazottaknak!

Köszönjük a szervezőknek, az előadóknak, kiállítóknak és a résztvevőknek a konferenciát, továbbá a Diamond Congress Kft-nek a kiváló lebonyolítást.

A konferencia képei a honlapon megtekinthetők: <https://2025.hunlifesci.hu/gallery/>

A beszámolóban és honlapon lévő képeket Thaler Tamás (Diamond Congress Kft.) készítette.



7. kép. Németh-Szatmári Orsolya, FEBS Open Bio poszter díjazott.



8. kép. Benő Alexandra, MBKE díjazott



9. kép. Nagy Réka, MBKE díjazott



10. kép. Falcsik Gergő, MAGE díjazott

Élménybeszámoló

54. Membrán-Transzport Konferenciáról

Deák Péter

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

Abstract

This May, the multidisciplinary Membrane - Transport scientific conference was held in Sümeg for the 54th time, bringing together the biochemical community from around the country. For the first time in the history of the conference, the Hungarian Biochemical Society Junior Section was represented by Péter Deák and Ádám Ungvári. The conference had 6 different sections, including topics such as the biological and physiological processes of membranes, signal transduction, lipid homeostasis, and the role of ion channels. Besides the scientific sections, researchers had a roundtable conversation, exchanging ideas within the scope of the "How can industry and academia collaborate more effectively in innovative research" topic. In addition to the scientific presentations, young scientists also received special attention at the conference. Over two days, 72 posters were presented and evaluated during the poster sessions, at the end of which 8 talented young researchers were able to present their research at the Youth Forum on Friday.

Idén májusban immár 54. alkalommal került megrendezésre a sejtmembránokkal foglalkozó területek közösségét összefogó multidiszciplináris tudományos konferencia, a Membrán-Transzport Konferencia a Sümegi Kapitány Hotelben. A konferencián a résztvevők hat különböző szekción vehettek részt, melyek során a membránok és jelátviteli területek mellett a membránok különböző élettani és biológiai folyamatairól, lipid homeosztázisról, valamint az ioncsatornák és pumpák szerepeiről hallhattak előadásokat. A szekciókon kívül idén egy rendhagyó kerekasztal (1. ábra) beszélgetés is megrendezésre került „Hogyan tud az ipar és az akadémiai szektor hatékonyabban együttműködni az innovatív kutatásban?” címmel, ahol a közönség is részt vehetett az interaktív beszélgetésben nemcsak személyesen, hanem egy előzetes kérdőív alapján is. A konferencián is átadásra került a nagy hagyományra visszatekintő Romhányi György díj, amelyet a Romhányi Kuratórium idén Sarkadi Baláznak (HUN-REN TTK, Molekuláris Élettudományi Intézet, Össejtek és membrántranszporterek) ítélte oda (1. kép). A fiatal kutatók pályázatai alapján a Kovács Tibor díjat Pap Ramóna (PTE GYTK, Gyógyszerészi Biológiai Tanszék, A Kapszantin sejtvédő hatása glutamát-indukálta neurotoxicitási modellben) és Sztankovics Dániel (SE, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, A galaktóz metabolikus és össejt-fenotípusos változást előidéző hatásainak vizsgálata kissejtes tüdőkarcinóma sejtvonalakban) kapta. A konferencián a tudományos előadások mellett különös figyelmet kaptak a fiatal kutatók is, akik közül huszonhatan kaptak a Romhányi György Alapítvány pályázatán regisztrációs díj támogatást. Két nap alatt a poszter szekciók során 72 poszter került bemutatásra és értékelésre, melynek végén 8 tehetséges fiatal tarthatott előadást pénteken a Fiatalok Fórumán a saját kutatási eredményeiből. A konferencia története során első alkalommal az MBKE Junior Szekció is képviseltette magát Deák Péter és Ungvári Ádám személyében (2. kép).

A különböző tudományos programok mellett a konferencia során lehetőségük volt a résztvevőknek ellátogatni a Sümegi Várba, ahol egy vezetett túra keretén belül bejárhatták többek között az Öreg Tornyot, a Várudvart, valamint a vár nemrégiben felújított részei is bemutatásra kerültek a közönség számára. A várlátogatás során ezen kívül egy kötetlen

beszélgetésen és egy öt tételből álló borkóstolón is részt vehettek a konferencia tagjai. Emellett nem maradhatott el idén sem a Membrán-Transzport Konferencia ikonikus gálavacsorája sem, mely során kihirdetésre kerültek a Fiatalok Fórumának nyertesei, valamint kisorsolták a kiállítók által felajánlott nyereménycsomagokat is. A fergeteges hangulatról idén Dj. Bigiboy gondoskodott egészen hajnalig.

Zárásképp a konferencia résztvevőinek nevében szeretném megköszönni Dr. Lontay Beátának, az MBKE Főtitkárának, a Romhányi Alapítvány Kuratóriumának és a Remedicon Kft.-nek a fantasztikus konferenciát, mely bizonyosan mindenkinek egy csodálatos és felejthetetlen, valamint tudományos területen ötletekben és eszmecserékben gazdag élményt nyújtott.



1. kép. Kerekasztal beszélgetés.



2. kép. Sarkadi Balázs nyerte el idén a Romhányi György díjat (balról jobbra: Németh Péter, Sarkadi Balázs és Tímár József).



3. kép. Deák Péter a MBKE Junior szekcióját képviseli a konferencián.

Beszámoló a Peptidkémiai Munkabizottság 2025. évi tudományos üléséről

Martinek Tamás

a PKMB elnöke

Hetényi Anasztázia

a PKMB titkára

Idén is megrendeztük tudományos ülésünket 2025. május 19–21. között a balatonszárszói SDG Konferencia Központban. A rendezvény 59 résztvevőt vonzott, köztük számos fiatal kutatót, akik a hazai peptid- és fehérjekémia legfrissebb eredményeibe nyerhettek betekintést. A gazdag tudományos program 8 szekciójában 28 előadás hangzott el, melyek széles skáláját fedték le a peptid szintézisnek, a peptidek analitikájának és szerkezetvizsgálatának, a peptid konjugátumoknak, a biológiai hatásoknak, a fehérjék szerkezetének és funkciójának, valamint az elméleti kémiának. Az előadások magyar és angol nyelven zajlottak, és mindegyiket élénk diskusszió követte. A hosszabb prezentációk mellett 10 poszter is bemutatásra került flash prezentációk formájában, lehetőséget adva a kutatóknak munkájuk gyors és hatékony ismertetésére.

Különösen emlékezetes volt a kedd délutáni szekció, ahol Fülöp Livia előadása – „Tudományos hitelesség a siker oltárán - Gondolatok Dr. Szabó Csaba Elpazarolt orvostudomány című könyve kapcsán” – gondolatébresztő vitát indított, amelyet Dr. Szabó Csaba online jelenléte tett még értékesebbé.

A szakmai programot oldott hangulatú, baráti esemény egészítette ki: kedd este a PKMB nyilvános ülésére került sor, ahol remek borok kóstolása mellett kötetlen beszélgetés folyt, többek esetében egészen hajnalig.

Kedd délután került sor a 2025. évi **Medzihradszky Kálmán előadói díjak** átadására is. Az ELTE néhai professzoráról elnevezett díjjal az MTA Peptidkémiai Munkabizottság éves ülésén elhangzott legjobb előadásokat ismerik el. Medzihradszky Kálmán akadémikus 1950-től nyugdíjba vonulásáig az ELTE-n oktatott, majd professor emeritusként folytatta oktatói és kutatói munkáját. 2003-ban az Egyetem díszdoktorává avatta. Kiváló tanítómesterét, Bruckner Győzöt (1900–1980) követve, a professzor nagy súlyt helyezett a jó előadásokra, tanítványait, munkatársait is erre ösztönözte. Elhunytá után felesége, Medzihradszky Kálmánné Schweiger Hedvig férje emlékére előadói díjat alapított.

A díjról szakmai zsűri dönt, amelynek állandó tagja az alapító, az Alapítvány mindenkori elnöke, az MTA Peptidkémiai Munkabizottság mindenkori elnöke. Évente két-két senior munkabizottsági tag is felkérést kap a díjazottiak kiválasztására. Idén a zsűri tagja volt Mező Gábor (az Alapítvány elnöke, Hudecz Ferenc képviselőjében), Martinek Tamás, a Munkabizottság elnöke, Bősze Szilvia (az Alapító Medzihradszky Kálmánné Schweiger Hedvig képviselőjében), valamint Beke-Somfai Tamás.

2025-ben **Novák T. Tamás** (HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, Sztereokémiai Kutatócsoport), **Szász Zsófia** PhD-hallgató (Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és

Immunbiológiai Intézet; témavezető: Lajkó Eszter) és **Arijit Sarkar** PhD-hallgató (HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont; témavezető: Borics Attila) részesült elismerésben.



A rendezvényen 3 cég (ABL&E-JASCO Magyarország Kft., Kromat Kft. és az Unicom Magyarország Kft.) mutatta be a termékeit.

Köszönjük a cégeknek, az MKE-nek és az Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért által nyújtott anyagi támogatást!

Bízunk benne, hogy a 2026. évi MB ülés a szokott időben rendezhetjük meg.



Tájékoztató a májusi „Time-resolved spectroscopy meets time-resolved crystallography: the future of dynamic photobiology” című FEBS kurzusról

Lukács András

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Biofizikai Intézet

Abstract

From May 6 to 8, 2025, the University of Pécs Medical School hosted the **"Time-resolved spectroscopy meets time-resolved crystallography: the future of dynamic photobiology"** FEBS Advanced Course. This marks the second time the event has been held at the University of Pécs Medical School. The organizers—Sofia Kapetanaki (University of Pécs Medical School), András Lukács (University of Pécs Medical School), Giorgio Schiro (IBS, Grenoble), and Sofia Jaho (Diamond Light Source, UK)—felt there was a vital need for a forum where practitioners of ultrafast spectroscopy and time-resolved X-ray crystallography, fields that have seen explosive growth over the past two decades, could meet. The goal was to discuss the latest findings and identify areas of collaboration. This dialogue has become particularly urgent since the completion of the Swiss and European X-ray free-electron laser facilities in 2017 and 2018. These state-of-the-art centers now enable the collection of crystallographic data with femtosecond resolution, a breakthrough that is revolutionizing the study of dynamic photobiological processes.

2025 május 6 és 8 között immár második alkalommal adott otthont a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara a „Time-resolved spectroscopy meets time-resolved crystallography: the future of dynamic photobiology” elnevezésű FEBS Advanced Course-nak. A szervezők - Sofia Kapetanaki (PTE ÁOK), Lukács András (PTE ÁOK), Giorgio Schiro (IBS, Grenoble) és Sofia Jaho (Diamond Light Source, UK) – ugyanis úgy érezték, hogy szükség van egy olyan fórumra, ahol a több mint két évtizede robbanásszerűen fejlődő ultragyors spektroszkópia és az időfelbontásos röntgenkrisztallográfia művelői találkozhatnak, hogy megvitassák a két terület legfrissebb eredményeit, és megkeressék a kapcsolódási pontokat. Erre azért van égetően szükség, mert 2017 és 2018-ban készült el a svájci, valamint az európai szabadelektron lézerközpont, ahol már lehetőség nyílt arra, hogy akár femtoszekundumos felbontással lehet krisztallográfiai adatokat gyűjteni.

A találkozó során sok technikai részletet sikerült megtárgyalni, amelyek fontosak ahhoz, hogy az időfelbontásos krisztallográfiai adatokat helyesen lehessen értelmezni. Az első keynote előadóként Petra Fromme az Arizona State University kutatója tartott előadást a szabad elektron lézerekkel (XFEL) végzett krisztallográfiai kísérleteiről ugyanis csapatával az elsők között volt, akik felvetették azt, hogy a szabad elektron lézerekkel pikoszekundumos felbontású röntgenkrisztallográfiai adatokat lehet gyűjteni. Thomas Lane a hamburgi DESY szinkrotron kutatója a fotolízis javításának mechanizmusát mutatta be pikoszekundumos-mikroszekundumos skálán kapott időfelbontásos krisztallográfiai adatok segítségével.

Az időfelbontásos krisztallográfiai technológiák bemutatása mellett sor került a legfrissebb ultragyors spektroszkópiai fejlesztések ismertetésére is. Pascal Changuet, az Ecole Polytechnique kutatója bemutatta azt a fejlesztést, amit az elmúlt néhány évben végeztek,

amelynek segítségével sikerült a pikoszekundumos-milliszekundumos skálán mérni cirkuláris dikroizmust. Ulrich Lorenz (École Polytechnique Fédérale de Lausanne) előadásában mikroszekundumos időfelbontású krio-elektronmikroszkópai méréseket mutatott be.

A workshop során két hands-on szekcióra is sor került, amelyek az időfelbontású spektroszkópia és az időfelbontású röntgenkristallográfia területét fedték le: Cristiano Viappiani tartott bemutatót a gerjesztett állapotok természetéről, valamint Elke De Zitter ismertette a CrystFEL és az Xtrapol8 szoftvercsomagokat, amelyeket a makromolekuláris kristallográfiai közösség használ. Mindkét oktatóanyag (valamint néhány előadás) elérhető a YouTube-on a Company of Biologists finanszírozásának köszönhetően az alábbi linken: <https://www.youtube.com/@Timeresolved>.

A hallgatóknak a „Meet the experts” foglalkozások, a kávészünetek, az étkezések és a közösségi tevékenységek során is volt idejük gyakorlati kérdéseket megvitatni a meghívott előadókkal.



1. kép. Balról az első Thomas Lane (DESY), aki a fotoliáz javításának folyamatát ismertette röntgenkristallográfiai módszerekkel.



2. kép. A workshop résztvevői.

MBKE Junior szekció 2025-ös tavaszi féléves tevékenysége

László Loretta

HUN-REN, Természettudományi Kutatóközpont
Molekuláris Élettudományi Intézet

Nagy-Kanta Eszter

ELTE TTK

Deák Péter

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet

Abstract

The Hungarian Junior Section organized several events this semester. For the first time, we organized a social event on the Hungarian Molecular Life Sciences Conference in Eger: a quiz game. The event was a great success, the Congress Hall was almost full with enthusiastic participants. The winning three teams received a bottle of wine, some chocolate and mugs with MBKE/Junior Section logo.

The next guest in our online lecture series was **Dr. Anita Bajusz-Rácz**, a researcher at the HUN-REN Research Centre for Natural Sciences and an AI Ambassador of HUN-REN. Her inspiring talk, titled "The Application of Artificial Intelligence in Natural Sciences," explored how AI is becoming an essential tool both in everyday life and scientific research.

Dr. Bajusz-Rácz introduced the audience to the latest generative AI models, such as SciSpace, Elicit (combined with Perplexity), Claude, and Copilot. These tools can assist researchers with literature reviews, text generation, translation, and information retrieval, making scientific work more efficient. She emphasized the importance of verifying AI-generated content and crafting precise prompts to achieve optimal results. When used correctly, AI can save time and act as a valuable "assistant" in research. A particularly interesting part of the lecture focused on AI's role in scientific modeling. With some programming knowledge (e.g., Python, R, MATLAB), researchers can create models from their own data. Dr. Bajusz-Rácz illustrated this with examples from materials science and pharmaceutical research. In summary, the lecture highlighted that AI is not just a technology of the future, but a practical tool that can enhance creativity, efficiency, and speed in scientific work today.

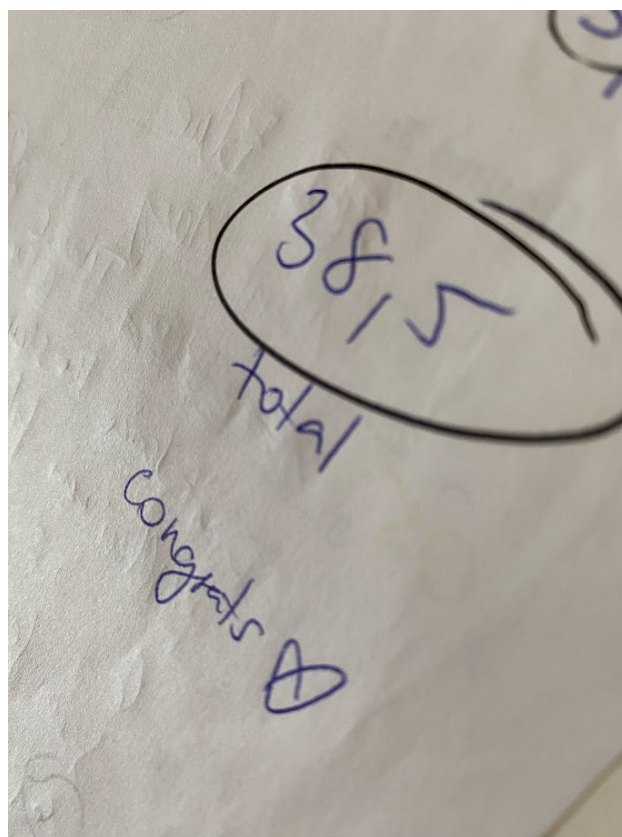
The next presenter in our online scientific talk series was **Zita Bognár, MD, PhD**, from the University of Pécs, Institute of Biochemistry and Medical Chemistry. The topic of her presentation was „Can an anti-arrythmic drug and its metabolite be an anti-tumor drug?”.

During the last 20 years, she and her research group have tested the anti-tumor effect of Amiodarone (AM) and Desethylamiodarone (DEA) in various cancer cell lines. They also tested the effect of DEA in an in vivo mouse melanoma model to prove its low-concentration anti-tumor effect. Moreover, they started to focus on MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cell line. They tested the cytotoxic effect of AM and DEA, as well as their effect on mitochondria and different apoptotic proteins. As for the future, they want to test the drug's effect in in vitro 3D organoid models.

A Junior Szekció a 2025-ös tavaszi félévben is képviseltette magát különböző online és offline eseményeken. Márciusban a hagyományos egri Hungarian Molecular Life Sciences konferencián voltunk jelen, amit a Magyar Genetikai Egyesülettel (MAGE-val) közösen szervezett meg az MBKE. Hagyományteremtő céllal, nagy reményekkel önként jelentkeztünk, hogy az első esti poszterszekciót és borkóstolót követően hozzátegyük mi is a magunk részét a kötetlen közösségi programok sorához: kvízeset szerveztünk. Már tartottunk egy hasonló programot 2024. decemberében a Magyar Biotechnológus hallgatók egyesületével közösen, onnan hoztuk magunkkal a tapasztalatokat. Ezúttal hat kategóriában tettünk fel összesen több, mint 40 kérdést; főképp általános műveltséggel kapcsolatos témakörökben, egy kis belecsempészett biokémiával. Legnagyobb örömeinkre a vártnál jóval többen érkeztek: a nagy előadóterem teljesen megtelt lelkes résztvevőkkel. Az esemény iránti hatalmas érdeklődés minden

várakozásunkat felülmúlta, végül 21 feladatlapon sorakoztak a válaszok. A három nyertes csapat egy-egy oklevéllel, üveg borral, doboz csokoládéval és fejenként egy MBKE-s/Junior Szekciós bögrével gazdagabban térhetett haza. Több visszajelzés szerint remekül sikerült a program, reméljük hogy ezentúl kétfévente szórakoztathatjuk a nagyjérdeműt hasonló pörgős csapat-összekovácsoló programmal.

Itt ezen a platformon is szeretnénk megemlíteni a technikusnak, a Diamond Congress minden dolgozójának és az MBKE vezetésének (különösen Lontay Beátának) elkötelezettségét és segítőkészségét, hálásan köszönjük nekik a támogatást ahhoz, hogy egy ekkora léptékű programpontra lebonyolíthattunk.



Online előadássorozatunk következő vendége **Dr. Bajusz-Rácz Anita**, a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémiai Intézetének munkatársa, valamint a HUN-REN Mesterséges Intelligencia egyik Nagykövete volt. Előadásának címe – „A mesterséges intelligencia alkalmazása a természettudományban” – már önmagában is izgalmas témát ígért, a résztvevők pedig valóban egy informatív és inspiráló előadáson vehettek részt.

Mesterséges intelligencia a mindennapokban és a tudományban

Dr. Bajusz-Rácz Anita előadásában részletesen bemutatta, hogyan válhat a mesterséges intelligencia (MI) nemcsak a mindennapi életünk, hanem a tudományos munka nélkülözhetetlen eszközévé is. Kiemelte, hogy az MI hatékony támogatást nyújthat a kutatók számára, legyen szó irodalmazásról, szövegírásról, fordításról vagy akár adatfeldolgozásról.

Az előadó ismertette a legújabb generatív MI modelleket is: a SciSpace és az Elicit, akár

Perplexity-vel kiegészítve például kifejezetten irodalmazási feladatokban segíthetnek, míg a Claude vagy a Copilot általános felhasználásra lehet alkalmas. Ezek az eszközök képesek szövegeket generálni, forrásokat keresni, vagy akár fordításokat is készíteni, jelentősen megkönnyítve ezzel a kutatók munkáját.

Az MI, mint „asszisztens” – de nem mindenható

Fontos azonban, hogy az MI által generált eredményeket/Dr. Bajusz-Rácz Anitszövegeket mindig ellenőrizzük, hiszen ezek a rendszerek is hibázhatnak. Dr. Bajusz-Rácz Anita hangsúlyozta a megfelelő promptok, utasítások megfogalmazásának jelentőségét is: minél pontosabban adjuk meg, mit szeretnénk, annál jobb eredményt kapunk. Ha jól használjuk az MI-t, az időt spórolhat nekünk, és „asszisztensként” támogathatja munkánkat.

MI a modellezésben – saját adatokból új tudás

Az előadás egyik legérdekesebb része az volt, amikor Dr. Bajusz-Rácz Anita bemutatta, hogyan használható az MI a tudományos modellezésben. Ehhez már némi programozói tudásra – például Python, R vagy MATLAB ismeretére – is szükség lehet, ám így saját adatainkból is képesek vagyunk új modelleket létrehozni. Az előadó konkrét példákat is hozott az anyagtudomány és a gyógyszer tudomány területéről.

Összefoglalva, Dr. Bajusz-Rácz Anita előadása rávilágított arra, hogy a mesterséges intelligencia nem csupán a jövő technológiája, hanem már ma is kézzelfogható, és segítséget nyújt a kutatók számára. A megfelelően alkalmazott MI eszközök nemcsak hatékonyabb, hanem kreatívabbá és gyorsabbá is tehetik a tudományos munkát. Az előadás minden résztvevő számára új perspektívákat nyitott a mesterséges intelligencia alkalmazásáról a természettudományban. Az előadás megtekinthető Youtube csatornánkon (@HBS_junior).



Junior HBS
EMAIL: JUNIORSECTION.HBS@GMAIL.COM
LINKEDIN: HBS JUNIOR
FACEBOOK: JUNIOR.HBS
INSTA: JUNIORSECTION.HBS

**ELŐADÁSA
MEGTEKINTHETŐ
AZ ALÁBBI QR KÓD
BEOLVASÁSÁVAL**

DR. BAJUSZ-RÁ CZ ANITA
A MESTERSÉGES INTELLIGENCIA
ALKALMAZÁSA A
TERMÉSZETTUDOMÁNYBAN

TERMÉSZETTUDOMÁNYI
KUTATÓKÖZPONT

Online tudományos rendezvénysorozatunk júniusi előadója **Dr. Bognár Zita volt**, aki a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Tanszék docense, valamint az MBKE pécsi területi képviselője. Előadásának címe:

„Egy szívritmus zavar kezelésére használt gyógyszer és metabolitja tumorelles szer is lehet?” kérdést vetette fel, melyben Zita összefoglalta a kicsit több, mint 20 éves kutatási eredményeit a témában. Az előadás elején megismerkedhettünk az amiodaron (AM) nevű gyógyszerrel, mely már egy elfogadott és használt antiaritmiás szer, valamint egy metabolitjával, a Dezetilamiodaronnal (DEA), mely fiziológias körülmények között a májban keletkezik, a citokróm P450 enzimrendszer alakítja át Amiodaronból. Bár még nem került szívgyógyszerként bevezetésre, jelenleg klinikai fázisban tart a fejlesztése. Zita és kutatócsoportja e két anyag citotoxicitását, illetve a különböző tumorelles hatását vizsgálta az évek során.

Az előadásából megtudhattuk, hogy kísérleteik alapját az adta, hogy mind a két anyag erősen lipofil, vagyis az erősen lipofil szövetekben (máj, tüdő, nyirokcsomók) krónikus kezelés hatására megfigyeltek egyfajta felhalmozódást és ennek következtében citotoxikus hatást. Kísérleteik során több különböző sejtvonalon kezdték el tesztelni a két anyag citotoxikus hatását, többek között tüdőrákos, hólyagrák, prosztatarák, emlőrák és melanoma sejtvonalakon. A kezdeti sikeres eredmények után kipróbálták a DEA-t in vivo egér melanoma modellen is, mely során sikeresen bebizonyították, hogy a DEA már egészen kicsi μM -os koncentrációban is rendelkezik tumorelles hatással. Ezek után a kutatócsoportja a két anyag emlődagatokra gyakorolt hatását kezdte el vizsgálni. Megvizsgálták az AM és a DEA hatását MDA tripla negatív emlőtumor sejtvonalon a sejtek túlélésére Sulforhodamine B (SRB) assay-vel, sejtek migrációját wound healing assay-vel, különböző flow citometriás méréseket végeztek, mint például a Calcein-Etidium homodimer festés, és Annexin V jelölés életképesség mérésére és apoptotikus sejtek azonosítására. Mindezek mellett western blottal vizsgálták az anyagok apoptotikus fehérjékre gyakorolt hatását (p53, PARP1, Kaszpáz-3), továbbá megnézték a mitokondriumra gyakorolt hatásukat is mitokondrium fragmentáció, és intracelluláris Ca^{2+} -háztartás méréssel, valamint az MDA-MB-231 sejtek mitokondriális oxigén fogyasztását, extracelluláris savasodási rátáját és bioenergetikai paraméterek vizsgálatát Seahorse Mito Stress Test kittel. Az összefoglalás után Zita még hozzátette, hogy a jövőben ezen anyagok hatását szeretnék vizsgálni in vitro 3D organoid modelleken, hogy fel tudják térképezni az AM és a DEA valódi, tumor-mikrokörnyezetben kifejtett hatását is.



Junior
HBS

EMAIL: JUNIORSECTION.HBS@GMAIL.COM
LINKEDIN: HBS.JUNIOR
FACEBOOK: JUNIOR.HBS
INSTA: JUNIORSECTION.HBS

REGISZTRÁLJ AZ
ALÁBBI QR KÓD
BEOLVASÁSÁVAL





DR. BOGNÁR ZITA

EGY SZÍVRITMUS ZAVAR KEZELÉSÉRE HASZNÁLT
GYÓGYSZER ÉS METABOLITJA TUMORELLES
SZER IS LEHET?

DÁTUM: 2025.06.04. 17:00

PTE ÁOK, BIOKÉMIAI ÉS ORVOSI KÉMIAI TANSZÉK

Kreatív Biokémia

Beharangozó

ÚJ ROVAT INDUL A BIOKÉMÁBAN:

„Kreatív Biokémia”

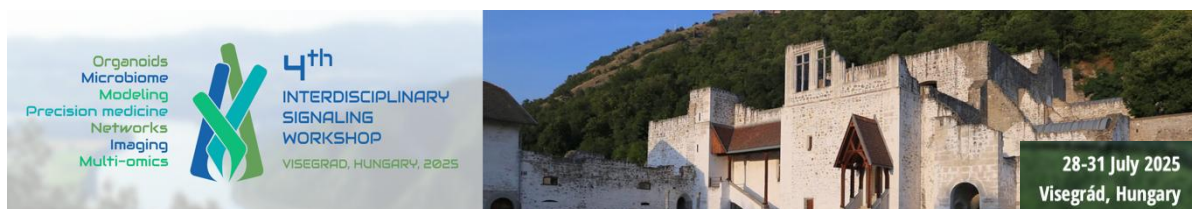
címmel

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



Idén júliusban ismét megrendezésre kerül az Interdisciplinary

Signaling Workshop Visegrádon!

<http://signalingworkshop.org/>

A korábbi három workshop sikerére építkezve az a célunk, hogy egy interdiszciplináris fórumot teremtsünk, ahol az egyes területek meghatározó szakértői osztják meg tapasztalataikat, kihívásait és megoldási javaslatokat fiatal kutatókkal (PhD-hallgatókkal és poszt doktorokkal). Ezek az előadók ritkán szerepelnek együtt egyazon rendezvényen, így ez a workshop kiemelten hasznos lehet sok fiatal kutató számára. A találkozó emellett csoportos projektek révén is ösztönzi az innovatív gondolkodást és a jövőbeni kollaborációt.

A tudományos programot kulturális és szabadidős tevékenységek (pl. lovagi torna, katamarán hajókirándulás) egészítik ki, hogy a résztvevők kötetlen környezetben ismerkedhessenek meg egymással és csoportokban vitathassanak meg fontos tudományos kérdéseket.

Az idei workshop központi témái a gyulladással kapcsolatos betegségek és a hozzájuk tartozó szervrendszerek lesznek (pl. rák, IBD, neurodegeneratív betegségek), illetve ezek klinikai, preklinikai vagy számítási módszerekkel történő vizsgálata. Terítékre kerül a rendszerbiológia, a betegségmodellek (beleértve az organoid-alapú megközelítéseket), a mikrobiom- és gazda-mikroba kapcsolatok elemzése, hálózati modellezés, multi-omikai módszerek és a precíziós orvoslás is. Világszínvonalú tudományos szakemberek jelezték vissza részvételüket előadóként (névsorukat lásd lent).

A nyugodt helyszín, az interaktív délutáni és esti programok, valamint a lelkes szakértők együttese remek lehetőséget nyújt arra, hogy a kollaboráció, a hálózatépítés és az interdiszciplináris tanulás mellett a résztvevők közösen vizsgálják a jelátvitel és a komplex betegségek fontos kérdéseit.

Ahogy legutóbb is, most is többféle programot kínálunk azoknak a résztvevőknek, akik gyerekeikkel, családjaikkal érkeznek.

További információk a workshop honlapján:

<http://signalingworkshop.org/>

A szervezők 15%-os kedvezményt biztosítanak MBKE tagoknak.

Bármilyen kérdéssel kapcsolatban fordulj bizalommal

Korcsmáros Tamáshoz (T.Korcsmaros@imperial.ac.uk).

Absztraktbeküldési határidő: 2025. március 31.

Korai regisztráció határideje: 2025. március 15.

Részletek: <https://2025.signalingworkshop.org/program.html>

Előadók:

- * **Albert-Laszlo Barabasi** (Harvard Medical School, USA): systems medicine, network science
- * **Vivian Li** (The Crick Institute, UK): bowel cancer development, microbiome, pre-clinical models, organoids
- * **Nick Powell** (Imperial College London, UK): IBD and checkpoint-inhibitor induced colitis transcriptomics mapping, therapy response modelling in preclinical and computational models
- * **Serre-Yu Wong** (Mount Sinai, USA): host-microbe interactions, perianal fistulizing Crohn's disease
- * **Sun-Ho Lee** (Sinai Health Toronto, CAN): microbiome, inflammatory bowel disease, GEM cohort study
- * **Kathryn Hamilton** (University of Pennsylvania, USA): single-cell mapping of gastrointestinal diseases, RNA binding proteins, inflammatory bowel disease
- * **Joana F Neves** (King's College London, UK): mucosal organoid models, epithelial-neuronal-immune interaction in inflammatory diseases
- * **Falk Hildebrand** (Quadram Institute, UK): IBD microbiome, Ultra-resolution metagenomics, spatial mapping of the microbiome in IBD patients
- * **Hyun Je Kim** (KAIST, KR): single-cell atlases of autoimmune disorders, multi-omics
- * **Eduardo Villablanca** (Karolinska Institutet, SE): mucosal immunology, spatial mapping of inflammatory bowel disease, connection between IBD and CRC
- * **Patrick Varga-Weisz** (University of Essex, UK): epigenomics, microbiome, gene regulation
- * **Federica Ungaro** (San Rafael Hospital, IT): virome, drug response, cytokine signaling, fibrosis

Tamás Korcsmaros

Senior Lecturer in Intestinal Epithelial Biology

Lead of the NIHR Imperial BRC Organoid Facility

T.Korcsmaros@imperial.ac.uk

<http://KorcsmarosLab.org>

Department of Metabolism, Digestion and Reproduction

Hammersmith Campus

London, UK

20th International Conference on Chiroptical Spectroscopy



August 25-28, 2025
University of Debrecen
Debrecen, Hungary



WELCOME

to the 20th International Conference on Chiroptical Spectroscopy

<https://konferencia.unideb.hu/en/CD2025-debrecen>

**University of Debrecen
25-28 August, 2025**



We are honored to announce the upcoming **20th International Conference on Chiroptical Spectroscopy (CD2025)**, which will be held on **25th-28th August, 2025** at the **University of Debrecen**, Debrecen, Hungary. The sessions of the four-day conference aim to bring together leading scientists, young researchers and industry experts to discuss the latest advancements and innovations in the field of chiroptical spectroscopy. Topics consists in but not restricted to chiroptical techniques, computational methods, their application on the structural elucidation of natural products, polymers, biopolymers, supramolecular systems, and nanomaterials, applications on kinetics and dynamic systems and on surface chemistry.

The CD2025 has many anniversaries to celebrate:

- This is the 20th conference in the series,
- the conference celebrates its 40-year anniversary since the foundation of CD spectroscopy series by Günther Snatzke & Nina Berova in 1985, Sofia, Bulgaria.
- The CD2025 is dedicated to the 100-year anniversary of the birth of Prof. Koji Nakanishi.
- Special sessions are planned to celebrate the 100-birthday anniversary and enduring legacy of Prof. Koji Nakanishi, a legendary scientist and inspirational leader in the field of natural products and spectroscopy.
- The conference also aims to gather former members of Koji's group and his respeceters to cherish his memory together.
- We will remember the organizers of the previous CD meetings in Hungary; 2nd and 9th International Conference on Chiroptical Spectroscopy in 1987 and 2003, Márton Kajtár, Miklós Hollósi and Sándor Antus who already passed away.
- We welcome Ben L. Feringa Nobel laureate and Nicholas A. Kotov Chirality medalist as distinguished speakers of the conference together with many other invited renowned researchers of the field.

We are looking forward to meeting you in Debrecen, Hungary at the CD2025 accompanied with traditional hospitality, cuisine and sights.

András Perczel
Eötvös Loránd University

Tibor Kurtán
University of Debrecen



KÖSZÖNTŐ,

MÉT-MBFT-MMVBT-MABIT JOINT CONFERENCE

<https://www.congress-service.hu/rendezveny/met25>

Kedves Kollégák!

Nagy örömmel invitáljuk Önöket a **Magyar Élettani Társaság (MÉT)**, a **Magyar Biofizikai Társaság (MBFT)**, **Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság (MMVBT)** és a **Magyar Bioinformatikai Társaság (MABIT)** közös, angol nyelven tartott tudományos konferenciájára **Szegedre, 2025. szeptember 2. és 5. között**.

Ez a rendkívüli és nagyszabású rendezvény egyedülálló lehetőséget kínál a hazai és nemzetközi kutatók számára, hogy megosszák legfrissebb eredményeiket és bővítsék szakmai kapcsolataikat az érintett tudományterületeken. A legjelentősebb hazai alapkutatási társaságok hagyományosan évente, illetve két évente megrendezett konferenciáikat idén először együtt tartják, lehetővé téve a bemutatott eredmények szélesebb körű megismerését. Az esemény különleges szakmai jelentőségét növeli, hogy a hazai kiválóságok mellett vendégeink között köszönhetjük Stefan Hell Nobel-díjas kutatót (Max Planck Institute, Németország), Roska Botond Wolf-díjas kutatót (Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel, Svájc), valamint Karikó Katalin munkatársát, Pardi Norbertet (University of Pennsylvania, USA). Az ő előadásai és szakmai részvételük kivételes lehetőséget biztosítanak a kollégák számára, hogy a tudomány élvonalába tartozó kutatóktól tanuljanak és inspirációt merítsenek.

A rendezvény szervezésének egyik legfontosabb célja, hogy egy fedél alá hozza a hazai és nemzetközi kutatókat, fiatal tehetségeket és ipari partnereket, elősegítve az együttműködéseket és az új tudományos eredmények megosztását. A konferencián a neves külföldi kutatók plenáris előadásain kívül számos szekcióelőadás, poszterbemutató és szimpózium várható, amelyek elősegítik a tudományos diskussziót és az interdiszciplináris kapcsolatok kiépítését. Ehhez más szervezetek is hozzájárulnak: konferenciánkon szimpóziумot szervez még a Magyar Anatómus Társaság, a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság és a Wien-Innsbruck-Szeged (WISe) tudományos platform is. A várhatóan több, mint 300 résztvevő négy napig tartó gondolatébresztő együttléte biztosítja, hogy **a konferencia a 2025-ös év egyik legfontosabb élettudományi eseménye legyen itthon és a környezetünkben.**

Nagy izgalommal várjuk, hogy fogadhassuk a kedves kollégákat 2025. szeptember elején Szeged városában.

A szervezők nevében **Rakonczay Zoltán** és **Zimányi László**,
a konferencia elnökei.



FEBS-IUBMB-**enable** Conference

4th International Molecular Biosciences PhD and
Postdoc Conference

Glasgow 2025



Bridging Minds

Interdisciplinary research for the future of life sciences

10th-12th September 2025

CRUK Scotland Institute, Glasgow

XXIV. "Genetikai Műhelyek Magyarországon" konferencia

2025. szeptember 12.



Meghívó a XXIV. "Genetikai Műhelyek Magyarországon" című konferenciára

Helyszín: **HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont**

Időpont: **2025. szeptember 12.**

Jelentkezési cím: e-mail: gi@brc.hu

Honlap: <http://group.szbk.u-szeged.hu/minikonf/>

Jelentkezési határidő: **2025. július 15.**

Szeretettel meghívjuk Önt és kollégáit a "Genetikai Műhelyek Magyarországon" című konferenciára, amelyet 2025. szeptember 12-én rendezünk meg. A rendezvényt hagyományosan a Magyar Genetikusok Egyesülete, a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont Genetikai Intézete, valamint a Magyar Tudományos Akadémia Molekuláris Biológiai, Genetikai és Sejtbiológiai Tudományos Bizottsága közösen szervezik.

A konferenciára várjuk a hazai genetikai kutatóhelyeken dolgozó szakembereket, valamint a genetikai kutatás iránt érdeklődő kollégákat.

A rendezvény lehetőséget nyújt szóbeli előadásokra és poszterbemutatókra egyaránt. Kérjük, hogy a kutatócsoportok a legújabb eredményeiket egy szóbeli előadással és tetszőleges számú poszterrel mutassák be. Az előadások és poszterek nyelve magyar és angol lehet, a konferencia hivatalos nyelve a magyar.

A nap során ünnepélyes keretek között adjuk át a Magyar Genetikusok Egyesülete által alapított Győrffy Barna-díjat. Továbbá csatolt programként meghirdetjük a Magyar Genetikusok Egyesületének 2025-re tervezett tisztújító közgyűlését is.

Kérjük, hogy július 15-ig küldje el a csatolt jelentkezési lapot a **gi@brc.hu** címre, megadva intézményük és a résztvevő kollégák nevét, valamint az előadással vagy poszterrel részt venni kívánó kutató személyét.

Előre is köszönjük, hogy részvételükkel hozzájárulnak a konferenciánk sikeréhez.

Tisztelettel: Erdélyi Miklós, Mihály József



Dear colleagues, dear friends
We are pleased to inform you that the

FEBS3+ Meeting BELGRADE

will be held in Hotel M, in **Belgrade, Serbia**, from **24th to 27th September 2025**.

On behalf of the Organizing Committee of **FEBS3+ Meeting BELGRADE**, the **Serbian Biochemical Society (SBS)**, and also on behalf of the **Croatian Society of Biochemistry and Molecular Biology (HDBMB)**, the **Hungarian Biochemical Society (HBS)**, the **Slovenian Biochemical Society (SBD)** and the **Association of Biochemists and Molecular Biologists in Bosnia and Herzegovina (ABMBBIH)**, we are pleased to invite you to participate in the upcoming scientific congress.

The congress (www.febs3belgrade.com) is planned as a regional gathering of scientists from five participating countries that work in the fields of biochemistry and molecular biology. **FEBS3+ Meeting Belgrade** is planned as a broad conference with a diversity of session topics to cover different aspects of life sciences studied in participating countries.

A Scientific Committee, with representatives from all five societies, defines the session topics:

1. Design and structure of proteins
2. Molecular basis of disease and therapy
3. Novel bioactive compounds: identification and development
4. Systems biology and bioinformatics
5. RNA biology
6. Regulation of gene expression
7. Functional food and health
8. Biochemistry and bioengineering for sustainable industry – interdisciplinary approach
9. Cellular processes and signaling
10. Molecular evolution

Hundreds of **participants** are expected to join the Congress, be introduced to innovative concepts and exchange experiences, refresh existing and establish new contacts with colleagues, in the pleasant atmosphere of Belgrade in September 2025.

We will keep you informed on all relevant details regarding your participation, including **the Preliminary program, registration, and abstract submission**, which will be available in February, through the **FEBS3+ Meeting BELGRADE** website www.febs3belgrade.com which will be launched in a few days, as well as regular promotional campaigns and our social networks.

We look forward to your participation and hope to see you in Belgrade in September 2025.

Sincerely,

Organizing Committee of the FEBS3+ Meeting Belgrade



19th Central and Eastern European Proteomic Conference

2025. október 14-17, Budapest

HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont

Meghívott előadók:

Isabelle Fournier (FR)

Connie Jimenez (NL)

György Markó-Varga (SE)

Christoph Messner (CH)

Péter Nagy (HU)

Stephen R. Pennington (IE)

Laszlo Prokai (US)

Roman Zubarev (SE)

Piotr Widłak (PL)

Kutatóknak a részvétel ingyenes, de regisztrációhoz kötött!

Regisztráció határideje: 2025. június 1

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



MAGE
Sejt- és
Fejlődésbiológiai
Tagozat

Sejt-, Össejt- és Fejlődésbiológiai Konferencia

2025. október 17. Debrecen, Élettudományi Központ

Meghívó

25. Sejt-, Össejt- és Fejlődésbiológiai Konferencia

Kedves Kollégák!

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

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

Miért érdemes részt venni a konferencián?

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

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

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

<https://www.linkedin.com/events/vii-sejt-fejl-d-s-s-sejtbiol-g7335999833201172483/comments/>

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

Szeretettel várjuk Önöket Debrecenben 2025. október 17-én!

A Szervezőbizottság nevében:

Dr. Matta Csaba
a Szervezőbizottság elnöke



PhD hallgatót keresünk neurodegeneratív betegségek hátterének kutatására

Mit kínálunk?

- Lehetőséget a legújabb **transzkriptomikai és biomarker** kutatási módszerek elsajátítására és alkalmazására.
- Részvételt egy izgalmas PhD projektben az **ELTE Biológia Doktori Iskola** keretében
- a **Kooperatív Doktori Program** ösztöndíjasaként.
- Modern laboratóriumi felszerelést és támogató csapatot.

Mit várunk Tőled?

- Végzős vagy nem régen végzett **orvos, gyógyszerész, biológus, biológia szakos**, vagy **élettudományi MSc**-vel rendelkező hallgatók jelentkezését várjuk.
- Erős érdeklődés a **neurobiológia és neurodegeneratív betegségek** iránt.
- Analitikus gondolkodásmód és problémamegoldó képesség.
- Precíz és felelősségteljes munkavégzés.
- Angol nyelvtudás szóban és írásban.

Munkavégzés helye?

Richter Neuroinflammációs Hálózat Laboratórium, ELTE

Pázmány Péter sétány 1/C., 4.110

Jelentkezés

Amennyiben felkeltette érdeklődésedet ez a lehetőség, küldd el önéletrajzodat a következő címre: **alexa.anita@semmelweis.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 e-mail címre.

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

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



Elérhetőségünk:
biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu