

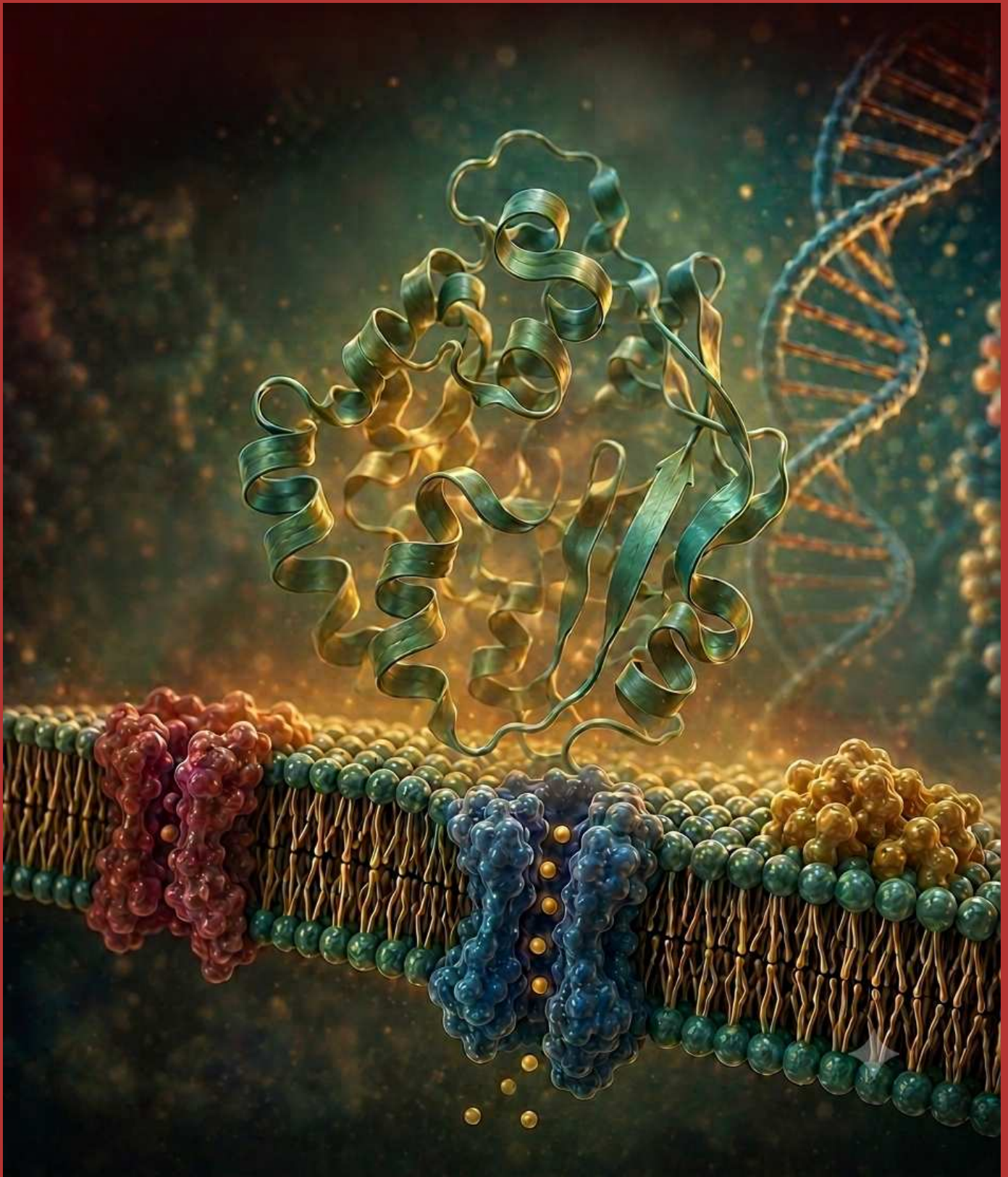
BIOKÉMIA



2026. JÚNIUS

I. ÉVFOLYAM 2. SZÁM

A MAGYAR BOKÉMIKI EGYESÜLET INTERNETES FOLYÓIRATA



BIOKÉMIA

a Magyar Biokémiai Egyesület
internetes folyóirata

L. évfolyam 2. szám
2026. június

Szerkesztőbizottság:

Alexa Anita, Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc, Ifj. Gallyas Ferenc, Geiszt Miklós, Nyitray 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)
Nyitray László (PhD disszertációk bemutatása, FEBS Network szemelvények)
Sarkadi Balázs (Áttekintő közlemények)
Szűcs Mária (Akkre büszkék vagyunk)
Vas Virág (Kreatív sejtbiológia)

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

Szerkesztőségi e-mail cím:

biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu

Honlap:

www.mbkegy.hu

A kiadvány online elérhetősége:

<https://mbkegy.hu/Biokem/-1>

Felelős kiadó:

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

Címlapkép:

„Mit gondol a BIOKÉMIA lapról 2026 júniusában a mesterséges intelligencia?”

A ChatGPT szerint klasszikus biokémiai motívumokat egyesít, a címlapkép, ami szimbolikusan a BIOKÉMIA 50 évét foglalja össze: A fehérje ribbon-modell a modern biokémia egyik legfontosabb vizuális szimbóluma. Jobb oldalon végig futó DNS szál pedig arra utal, hogy a BIOKÉMIA a klasszikus enzimológiától eljutott a genomikáig.

Tartalomjegyzék

Szerkesztői rovat

3 Főszerkesztői levél

Akkre büszkék vagyunk

4 Dudits Dénes: A növények életének bővületében a kutatói évtizedeken át

Hazai tudományos műhelyek

7 Fülöp Anna Tácia és Manczinger Máté: Rendszerimmunológiai Kutatócsoport

Tudományos cikkek

11 Zámbo Boglárka és Gógl Gergő: DNS-fehérje interakciók affinitástérképezése natív holddoppal

Kreatív Biokémia rovat

23 Juhász Tünde: Peptid-nanoszerkezetek

PhD disszertációk bemutatása

24 Felhívás

Áttekintő közlemények a MBKE tagjainak tollából

25 Felhívás

26 Közlemények

31 Csoma Balázs és Welker Ervin: Egy CRISPR-nukleáz off-target-aktivitásának minimalizálása

Kreatív Sejtbiológia rovat

35 Szigeti Anna: Bemutatkozik a kötőszövőszöveti összejt (MSC)

Konferencia beszámoló

36 Várnai Péter és Kellermayer Miklós: Élménybeszámoló az 55. Membrán-Transzport Konferenciáról

40 Nagy-Demcsák Anett: 2026. évi Straub-Napok a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpontban

Karrier Krónikák az MBKE Juniorok tollából

43 Kovács Mihály. a Magyar Biokémiai Egyesület újonnan megválasztott elnöke

Fórum rovat

46 Fórum rovat felhívása

Felhívások

47 50. FEBS Kongresszus, Hollandia

48 FEBS Young Scientists' Forum 2026, Hollandia

49 A MBKE 2026. évi vándorgyűlése Debrecenben

50 Gyakorlatorientált bioinformatikai intenzív nyári kurzus az ELTE-n

51 Jubileumi tudományos ülés az MTA-n a Magyar Peptid-és Fehérjekutatásért Alapítvány szervezésében

52 A Magyar Onkológusok Társaságának Konferenciája Szegeden

53 FEBS Epigenetika konferencia Budapesten

Szeretettel köszöntöm kedves Olvasóinkat!

Ez a lapszámunk is számos érdekes és értékes cikkel jelentkezik – de erről árulkodik a tartalomjegyzék is. Ezúttal nem is részletezném a szakmai tartalmat, inkább egy személyesebb hangot ütnék meg.

Szerkesztőtársaimmal azon fáradozunk, hogy méltóképpen ünnepeljük **folyóiratunk 50. születésnapját**, hiszen a lap az 50. évfolyamába lépett. Várjuk a Ti ötleteiteket is, hogyan tehetnénk ezt a jubileumot igazán emlékezetessé. Biztos vagyok benne, hogy mindannyiatoknak van valamilyen kedves vagy figyelemre méltó emléke a *Biokémia* lappal kapcsolatban. Mi lenne, ha megosztanátok velünk, és egy kicsit vissza repülnénk az időben?

Én el is kezdem a saját történetemmel, a Tiéteket pedig a biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu címre várjuk!

A KLTE Biokémiai Tanszékén készítettem a szakdolgozatomat Debrecenben, és említettem az ott dolgozó oktatóknak, hogy Budapesten keresek kutatói állást, mert a jövődő férjem az ELTE-n kapott munkát. Kandra Lili tanárnő ekkor mesélte, hogy látta a *Biokémia* újságban: Friedrich Péter éppen fiatal munkatársat keres. Biztatott, hogy jelentkezsek bátran, mert az Enzimológiai Intézet kiváló hely. Így kezdtem el dolgozni Péter csoportjában, aki ekkor éppen a Magyar Biokémiai Egyesület elnöke volt. Az egyesület titkársága a laborunkkal szemben működött, mi több: az én íróasztalomon postázták reggelente a *Biokémia* újságot. Akkoriban ugyanis még nyomtatásban jelent meg a lap.

Idővel a csoportunk profilt váltott. Az egyik kolléganőm tudta, hogy a jelátvitel a szívem csücske, ezért a figyelmembe ajánlotta a *Biokémia* legújabb számát, amelyben Reményi Attila keresett munkatársat az alakuló csoportjába. Így talált rám a második munkahelyem.

2015-ben a FEBS3 konferencián voltunk a szlovéniai Portorozban. Ott ismerkedtem meg személyesen Szűcs Máriával, a *Biokémia* akkori főszerkesztőjével. Nagyon sokat sétáltunk és beszélgettünk együtt; teljesen lenyűgözött az intelligenciájával és az egész lényét átjáró eleganciájával. Néhány évvel később megkért, hogy csatlakozzam a lap szerkesztőségéhez.

Két éve pedig Buday László – az MBKE akkori elnöke, aki történetesen a főigazgatóm is volt – felkért, hogy vállaljam el a főszerkesztői feladatokat. Ez hát a sors! Köszönöm az Egyesület vezetőségének, szerkesztőtársaimnak, de mindenekelőtt Nektek, olvasóinknak és szerzőinknek a bizalmat! Továbbá várunk Benneteket augusztus végén az **MBKE Vándorgyűlésén Debrecenben!** Itt lehet regisztrálni: <https://www.hbs-conference.hu/2026/>

Örömmel osztom meg a hírt, hogy a Biokémiának már van **Instagram** oldala is: https://www.instagram.com/biokemia_folyoirat/

Tartalmas olvasást és szép nyarat kívánok!

A növények életének bővítésében a kutatói évtizedeken át



Dudits Dénes
HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont
Növénybiológiai Intézet

Summary

Dénes Dudits, Professor Emeritus at the HUN-REN Biological Research Centre, Szeged, received the Honorary Award "Pro Scientia" from the Szeged Committee of the Hungarian Academy of Sciences in 2026. Looking back on his scientific career, Dénes Dudits emphasizes that his research achievements are derived from group work and the contributions of a large number of talented scientists. The Biological Research Centre provided a unique opportunity to contribute to plant molecular and developmental research with international recognition. He initiated the use of recombinant DNA methods in plant research in Hungary. He played an active role in convincing politicians and the public that transgenic plants or plants improved by gene editing are beneficial in plant breeding.

Az elismerések, mint a Széchenyi-díj, a Körber Európai Tudományos Díj, vagy a Pro Scientia Életműdíj, amelyet idén a Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Területi Bizottsága (MTA SZAB) adományozott nekem, önvizsgálatra készítetnek. Fel kell ismernem, hogy a 60 évet átölelő tudományos pályám történései a Mindenható Isten által kijelölt pályát követik, megannyi támogatással, segítséggel. Nem véletlen, hogy kivételes családba születtem. Édesapámnak, Dr. Dudits Dénesnek, az Óvári Mezőgazdasági Akadémia tanárának kísérletező szenvedélye már gyermekként hatott rám. Ő polihisztor volt, de a növények az érdeklődésének középpontjában voltak. A gödöllői egyetemre kerüléssel a Növény-nemesítési Tanszéken nyílt meg előttem a kísérletezés valódi lehetősége. Ott indulhattak el azok a kutatási témák, amelyek lényegében most is foglalkoztatnak. Nevezetesen, miként lehet a növények génállományát hatékonyan alakítani nemesítési célokat szolgálva. Már elsőéves hallgatóként a borsónövények génjeinek mutációját indukáltam kémiai mutagénekkel, besugárzással. Az évek alatt több morfológiai, illetve fehérjetartalmat érintő változatot tudtam azonosítani a kezeléseket követő második nemzedék növényei között. Természetesen oktattam is, és több diplomadolgozat készítését segítettem. Tudatában voltam, hogy teljesítenem kell a kutatói pálya előmeneteli elvárásait. Ezekből a munkákból szereztem meg az egyetemi doktori, majd a biológiai tudományok kandidátusa fokozatot.

Terveimtől független változást hozott, amikor Dr. Láng István meghívott az MTA Szegedi Biológiai Központba. Szinte valamennyi eredményem, szakmai sikereim vagy akár nemzetközi ismertségem ennek az egyedülálló, világszínvonalú intézménynek köszönhető. A Genetikai Intézetben Dr. Alföldi Lajos igazgató unszolására megalapítottam a búza szövettanyesztési laboratóriumot. Sikertől növényeket felnevelni a kalluszsövetekből. A növényi molekuláris és sejtbőlbiológiai kutatásokban új korszakot nyitott a sejtfal nélküli növényi sejtek, az ún. protoplasztok izolálása, tenyésztése és azokból növények felnevelése. A membránnal határolt sejtek egybeolvasztása, fuzionáltatása lehetővé tette ivaros megtermékenyítés nélkül ún. szomatikus hibridek létrehozását. Ismét egy váratlan ajándék. A kanadai UNESCO-ösztöndíjam alatt egy kínai kutatótól (Dr. K.N. Kao) a protoplasztok fuzionáltatásának módszerét tanulhattam meg, amit abban az időben fedezett fel. Így nagy lehetőségek nyíltak meg előttem és kollégáim előtt. Számos szomatikus hibridet közöltünk. Újdonságértékű volt az aszimmetrikus hibridizáció

bevezetése, ami lehetővé tette egyes kromoszómák, gének átvitelét egyik növényből a másikba túl az evolúciós határokon. Ezek alapot adtak az akadémiai doktori cím megszerzésére.



1. kép. Dudits Dénes (jobbról a 2.), az MTA SZAB Pro Scientia Életműdíj 2026 díjazottja, a SZAB elnökség tagjaival.

Több munkánk foglalkozott a növényi sejtek osztódásának szabályozásával. A 80-as évek elejére tehető a rekombináns DNS-módszerek növényi alkalmazása, gének izolálása és transzfomációval egyedi gének beépítése a növényi genomokba. A génszabványozás módszereit Bostonban, a Massachusetts Központi Kórház vendégprofesszoraként sajátítottam el. A lehetőségek tárháza nyílt meg előttünk. Különösen sikeres volt a Hoechst céggel az együttműködésünk, amiben transzgenikus kukoricánövényeket állítottunk elő. Ehhez kellett Dr. Mórocz Sándor nemesítői munkája, amiben növényregenerációra képes kukoricavonalat hozott. Ezt a szabadalmat a CIBA-GEIGY cég megvásárolta. Közben folytattuk a sejtciklus kutatásokat, a világon elsők között izoláltuk a növényi ciklin-függő kináz gént. Több cikkünk foglalkozik a retinoblastoma kutatási eredményekkel.

A transzformációs munkák során a szegedi Gabonakutató Kft. munkatársaival szárazságtűrő, genetikailag módosított (GM) búzánövényeket állítottunk elő. Sajnos a génmódosított organizmus (GMO) hisztéria miatt meg kellett semmisíteni ezeket a tenyészanyagokat. Aktív szerepet vállaltam a GMO-kkal kapcsolatos ismeretterjesztésben. Döbbenetes látni, hogy milyen hatékonyan lehet félretájékoztatni az embereket, a politikusokat. Pedig a tények önmagukért beszélnek: a 2025. évben 216 millió hektáron termesztettek így nemesített növényeket. Miközben hangoztatjuk Magyarország GMO-mentességét, 2024-ben 592 ezer tonna dara és 181 ezer tonna GM-szójabab érkezett az országba. Látva a GMO-ügy burjánzását, előtérbe kerül a

génszerkesztéssel (CRISPR/Cas9 technológia) történő nemesítés. Mi egy Nemzeti Laboratórium pályázat keretében kutatjuk a génszerkesztés - irányított mutagenézis - hatékonyságát javító sejtbiológiai beavatkozások szerepét. Fontos, hogy a legújabb génszerkesztési módszerekkel (NGT-k, az Új Genomikai Technikák) idegen gén beépítése nélkül lehet génspecifikus mutációkat kialakítani. Visszatértem a mutációs kutatásokhoz. Sajnos ezeket a módszereket is elutasítja az agrárkormányzat.

A kutatási projektek sikeressége sokban függ a csapatmunka összehangolásától. Ugyan én vehettem át az elismeréseket, valójában minden volt és jelenlegi kollégámé az érdem. Annál inkább így van, mert idővel az adminisztratív pozíciók is utoléri a kutatókat. Így 13 éven át szolgáltam az SZBK érdekeit mint főigazgató. Mint az MTA rendes tagja, 2008 és 2014 között az MTA-n az élettudományi alelnöki funkciót is betöltöttem. Nyugdíjazásom óta is folyamatosan kutatok. A legújabb pályázatunk az energiafűz nemesítésével kapcsolatos. Végezetül meg kell említenem feleségem, Molnár Judit áldozatkész támogatását. Mindenható ajándék számomra a szép család. Sikeres a három gyermekünk, és a hét unokából már kettő megszerezte az egyetemi doktori címet.

Rendszerimmunológiai Kutatócsoport

Fülöp Anna Tácia, Manczinger Máté

HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont

Systems Immunology Research Group

Összefoglaló

Rendszerimmunológiai Kutatócsoportunk 2022 óta működik a Szegedi Biológiai Kutatóközpontban. A csoport 2016-ban alapult, 2021-ig a Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján folytattuk kutatásainkat. Elsősorban immunológiai problémákra keressük a válaszokat a számítástudomány segítségével. Fókuszunkban az adaptív immunfelismerés, pontosabban a HLA általi antigénprezentáció áll. Kutatásaink főleg az egyes HLA allélok által bemutatott antigének változatosságára (vagyis a promiszkuitásra), illetve a tumorokban és vírusokban keletkező mutációs mintázatok immunológiai következményeire koncentrálnak.

Kulcsszavak: immunológia, HLA, HLA-promiszkuitás, tumor, transzplantáció

Summary

The Systems Immunology Research Group is working at the Biological Research Centre, Szeged, Hungary. The group was formed in 2016 and we were working in the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, Hungary until 2021. We use dominantly computational approaches to answer questions in immunology. Our focus is on antigen presentation by HLA molecules, with special focus on their allelic variation and its effect on the variety of the presented antigens (called promiscuity). Additionally, we investigate the immunological effects of mutational signatures in tumors and viruses.

Keywords: immunology, HLA, HLA promiscuity, tumor, transplantation

Bevezetés

Kutatócsoportunk fő területe a rendszerimmunológia, elsősorban az antigének bemutatásának és azok felismerésének részletei. Manczinger Máté vezetése alatt jelenleg 3 posztdoktor kutató (Koncz Balázs, Balogh Gergő Mihály, Magyar Lilla), 6 PhD hallgató (Papp Benjamin Tamás, Kókai Dávid, Koppány Gergely, Parveena Choudhury, Szűcs Balázs és Fülöp Anna Tácia), 1 szakdolgozó (Bagi Laura) és a Nemzeti Tudósképző Akadémia 2 diákja (Gyémánt Dóra Alexandra, Nagy Zsolt Ferenc) vesz részt. Projektjeink során számos kutatócsoporttal működünk együtt: Pál Csabával, Papp Balázssal és Juhász Szilviával (Szegedi Biológiai Kutatóközpont) a tumorokkal kapcsolatos kutatásainkban, Thomas Vogllel (Medical University of Vienna) a HLA promiszkuitásával kapcsolatos munkáinkban, Szebeni Gáborral (Szegedi Biológiai Kutatóközpont) munkáink kísérletes validálásában dolgozunk együtt.

Kutatásaink hipotézis-orientáltak: elméleteink tesztelését főleg online ingyenesen vagy biobankokban elérhető, valamint a kollaborátoraink által a rendelkezésünkre bocsátott adatok elemzésével végezzük. Munkánkat többek között számítógépes modellezés és gépi tanulás segítségével végezzük.

Immunológiai háttér

Kutatásaink elsődleges tárgya a Fő Hisztokompatibilitási Komplex (Major Histocompatibility Complex – MHC) molekulák, amelyeket emberben Humán Leukocita Antigéneknek (Human Leukocyte Antigen – HLA) nevezünk. Ezek a molekulák kulcsfontosságú elemei az immunválasz megindításának, tehát központi szerepet játszanak a szervezet kórokozók és tumorok elleni

küzdelmében [1]. Ennek fontos része az egészséges emberi sejtek megfelelő felismerése és tolerálása is.



1. ábra. Csoportkép. Balról jobbra: Fülöp Anna Tácia, Kókai Dávid, Gyémánt Dóra Alexandra, Koncz Balázs, Papp Benjamin Balázs, Manczinger Máté, Szűcs Balázs, Bagi Laura, Balogh Gergő Mihály. Nem szerepel: Magyar Lilla, Koppány Gergely, Parveena Choudhury, Nagy Zsolt Ferenc.

Ezek a sejtfelszíni molekulák rövid peptideket kötnek meg, amelyeket aztán bemutatnak a sejtfelszínen, ezt nevezzük antigénprezentálásnak. Az antigénspecifikus receptorral rendelkező T-sejtek képesek kapcsolódni a HLA-peptid komplexhez, így téve lehetővé az antigén immunrendszer általi felismerését [2]; egy adott peptid HLA-kötésének elmaradása lehetetlenné teszi, hogy az immunrendszer fellépjen ellene, illetve az őt hordozó sejt ellen. A HLA-kötés tehát szükséges, bár nem elégséges feltétele az immunreakciónak.

A HLA-molekulákat két osztályba soroljuk: HLA-I és HLA-II.

HLA-I-es molekulák minden sejt felszínén előfordulnak (a vörösvértestek kivételével), és a sejt belsejéből származó peptideket mutatnak be; ezek származhatnak saját vagy intracelluláris patogének (pl. vírusok) fehérjéiből [1]. Ez a csoport játssza a főszerepet a tumorellenes immunválasz kialakításában is.

A HLA-II-es molekulák a hivatásos antigénprezentáló sejtek (dendritikus sejtek, makrofágok és B-limfociták) felületén találhatók. Ezek a sejtek extracelluláris eredetű antigéneket prezentálnak, ehhez először bekebelezik, majd feldarabolják a fehérjét, végül pedig bemutatják a létrejövő peptideket a HLA-II molekulák segítségével. A HLA-II molekulák antigénprezentálása a segítő T-sejtek aktiválásával vesz részt az immunválasz kialakításában [1].

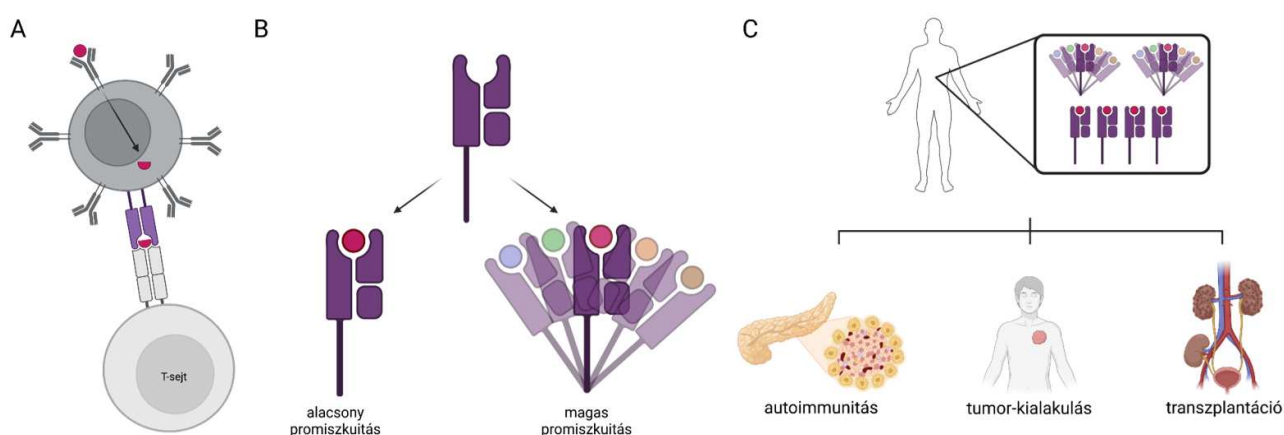
A HLA gének az emberi genom rendkívül diverz régióját alkotják, alléljai hatalmas változatosságot mutatnak világszerte. Az egyes HLA allélok eltérnek abban, hogy mennyi és milyen aminosavakat hordozó peptideket képesek megkötni. Ez a tulajdonság meghatározza,

hogy az egyes allélok milyen mértékben képesek immunválaszt kialakítani különböző fertőzésekkel vagy tumorokkal szemben, valamint különböző valószínűséggel hajlamosítanak autoimmun betegségekre.

A HLA molekulák promiszkuitása

A HLA-molekulák peptidkötésének specificitása, vagy más néven a promiszkuitás megmutatja, hogy az adott allél mennyire változatos szekvenciájú antigének bemutatására képes. A kis promiszkuitású, azaz specialista allélok kevesebbféle szekvenciát kötnek meg és mutatnak be, a nagy promiszkuitású, vagyis generalista allélok sok különbözőt.

Laborunk számos szemszögből vizsgálja a HLA-promiszkuitás jelentőségét az immunitás szempontjából.



2. ábra. HLA-promiszkuitás. (A) Az antigénprezentáló sejtek felszínén a HLA-molekulák peptideket mutatnak be a T-sejteknek. **(B)** A bemutatott peptidek változatossága a HLA molekulák promiszkuitásának függvénye. **(C)** A hordozott HLA-allélok promiszkuitása hatással van az autoimmun megbetegedések és tumorok kialakulására, valamint a transzplantációt követő szervkilökődésre.

Legkorábbi vizsgálatainkban indirekt jeleit találtuk annak, hogy a generalista HLA-II allélok előnyösek lehetnek a kórokozók felismerése szempontjából: a nagy patogéndiverzitású területeken a magas HLA-promiszkuitással rendelkező molekulák sokkal gyakoribbak. Ez azért lehet, mert a többféle bakteriális peptid bemutatása emeli a valószínűségét, hogy az adott kórokozóval szemben hatékony immunválasz alakuljon ki [3]. Legutóbbi munkánkban megmutattuk, hogy a generalista allélokat hordozók vérében valóban nagyobb valószínűséggel jelennek meg patogénspecifikus antitestek, valamit a gyakori fertőzések esélye is csökken náluk [5].

A tumorelles immunitás esetén meglepő módon az alacsony HLA promiszkuitás előnyösebb: a generalista HLA-I allélok által bemutatott peptidszekvenciák nagy mennyisége csökkenti az immunrendszer képességét az egészséges és a mutálódott peptidek elkülönítésére, toleranciába lendítve át az immunfelismerést [4]. Jelenleg a HLA-II promiszkuitás hatását vizsgáljuk több különböző tumortípus immunológiai jellemzőire és a betegek túlélésére.

Egy másik, jelenleg folyó kutatásunkban arra a kérdésre keressük a választ, milyen szerepet játszik a HLA-promiszkuitás a traszplantációt követően, az immunreakció megindulásában a beültetett szerv ellen. A transzplantációt követő immunfolyamatokban mind a donor, mind a recipiens HLA-molekulái és immunsejtei fontos szerepet játszanak: a beültetett szerv elleni

immunválaszt gyakran maguk a donor HLA-molekuláinak jelenléte váltja ki, amit idegenként ismer fel a recipiens immunrendszere. Egy speciális HLA-allélok hordozó recipiens esetén pedig a nagy promiszkuitású donor HLA az általuk bemutatott változatos peptidekkel is nagymértékben növelhetik az immunreakció kialakulásának valószínűségét. A két résztvevő promiszkuitását tehát nemcsak külön-külön, hanem egymáshoz viszonyítva is figyelembe kell venni.

További projektjeink

A mutációs szignatúrák hatása az immunfelismerésre: A különböző tumortípusok egyéni, jellegzetes mutációs mintázatokkal bírnak. Ennek oka, hogy az egyes nukleotidok eltérő valószínűséggel mutálódnak, amely révén más-más aminosavcserék jelennek meg a peptidekben. A különböző aminosavcserék eltérő hatással vannak az HLA-kötésre, így végső soron különböző immunológiai hatással bírnak, különböző valószínűséggel váltanak ki immunválaszt. A mutációs szignatúrák tehát ígéretes potenciállal bírnak mint prediktív biomarker az immunterápiában.

A SARS-CoV-2 mutációinak elemzése során is hasonló jelenségre bukkantunk: a mutációk jelentős része nem véletlenszerű, hanem az APOBEC3 antivirális védekezésben szerepet játszó enzimcsalád jellegzetes mutációs mintázatát mutatja: citozinból (C) uracillá (U) mutálódik, amely jellegzetes módon megváltoztatja a peptidszekvenciát is. Ezek a mutációk növelik a peptidek HLA kötését, így a vírus felismerhetőségét az immunrendszer számára. Eredményeink segítenek előrejelezni, mely HLA-allélok (ti: az C->U mutációra jellemző peptideket gyengébben kötőek) hordozása jár súlyosabb fertőzéssel.

Az immunrendszer eddig ismeretlen vakfoltja: Az immunológiában széles körben elterjedt nézet, hogy minél jobban eltér egy peptid az emberi fehérjéktől, annál valószínűbb, hogy az immunrendszer felismeri. Eredményeink ezt nem támasztják alá: a túlzott eltérés szintén kedvezőtlen lehet az immunfelismerésre. Ennek az az oka, hogy a csecsemőmirigyben történő T-sejt szelekció során csak azok a sejtek maradnak meg, amelyek legalább bizonyos mértékben specifikusak a saját molekuláris motívumainkra. A kórokozók számos olyan motívumot hordoznak, ami nagyon eltér az emberi fehérjéktől, így potenciálisan segítségükre van az immunrendszer előli elrejtőzésben. Jelenleg különböző vírusok mutációt elemezzük, annak megállapítására, hogy ezen motívumok megjelenése valóban a T-sejtek által történő immunfelismerés csökkenésével jár.

Irodalomjegyzék

- [1] Wieczorek M, Abualrous E, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F & Freund C (2017) Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol*.
- [2] Parham P *The Immune System*.
- [3] Manczinger M, Boross G, Kemény L, Müller V, Lenz TL, Papp B & Pál C (2019) Pathogen diversity drives the evolution of generalist MHC-II alleles in human populations. *PLOS Biol* **17**, e3000131.
- [4] Manczinger M, Koncz B, Balogh GM, Papp BT, Asztalos L, Kemény L, Papp B & Pál C (2021) Negative trade-off between neoantigen repertoire breadth and the specificity of HLA-I molecules shapes antitumor immunity. *Nat Cancer* **2**, 950–961.
- [5] Magyari B, Fülöp AT, Kókai D, Tóth F, Balogh GM, Andreu-Sánchez S, Innocenti G, Weersma RK, Fu J, Pál Cs, Zhernakova A, Vogl T & Manczinger M () HLA-II peptide-binding diversity shapes humoral immune responses and susceptibility to infections. Accepted for publication

DNS-fehérje interakciók affinitástérképezése natív holduppal

Zámbó Boglárka, Gógl Gergő

Kvantitatív Interaktomika és Betegség-hálózatok Kutatócsoport
(Quantitative Interactomics and Disease-Related Networks),
Université Côte d'Azur, INSERM, CNRS,
Institut de Biologie Valrose (iBV), Nice, France

Affinity mapping of DNA-protein interactions by native holdup

Összefoglaló

A jelen összefoglaló a nemrég a *FEBS Journal*-ban megjelent tanulmányunkat mutatja be, amelyben elsőként alkalmaztuk a DNS-natív holdup (DNS-nHU) eljárást [DNS-fehérje affinitások meghatározására](#). A módszer lehetővé teszi teljes hosszúságú transzkripció faktorok kötési tulajdonságainak kvantitatív vizsgálatát sejtkivonatokból, tisztított fehérje előállítás nélkül. Az *ATP2B4* gén regulációs régiójából származó DNS-szekvenciákon keresztül demonstráltuk, hogy a módszer alkalmas a kötő transzkripció faktorok azonosítására. A kísérletek során a GATA1 eritroid transzkripció faktort azonosítottuk specifikus kötőpartnerként. A vizsgált haplotípus variáns kimutathatóan csökkentette a GATA1 DNS-kötési affinitását. Ezt követően különböző, hematológiai betegségekben releváns GATA1 mutációk hatását is elemeztük a DNS-kötésre. Eredményeink azt mutatják, hogy számos patogén variáns nem, vagy csak csekély mértékben befolyásolja a DNS-affinitást, míg bizonyos mutációk és izoformák egyértelmű változásokat okoznak, rámutatva a fenotípusos variabilitás lehetséges molekuláris alapjaira. Összességében a DNS-natív holdup egy egyszerű, gyors és skálázható módszernek bizonyult DNS-fehérje affinitások meghatározására, amely új lehetőséget nyit regulációs variánsok funkcionális vizsgálatára. A megközelítés alkalmas nagy áteresztőképességű adatokkal való integrációra, ezáltal hozzájárulva a transzkripció szabályozás kvantitatív, rendszerszintű megértéséhez és más omikai adatokkal való összevetéséhez.

Kulcsszavak: affinitás, transzkripció faktor, GATA1, ATP2B4, kvantitatív interaktomika, natív holdup

Summary

This summary presents our recently published study in *FEBS Journal*, in which we introduce the DNA-native holdup (DNA-nHU) approach for the first time to determine [DNA-protein binding affinities](#). The method enables quantitative analysis of binding properties of full-length transcription factors directly taken from cell extracts, without the need for purified protein production. Using DNA sequences derived from the regulatory region of the *ATP2B4* gene, we demonstrate that the approach is suitable for identifying DNA-binding transcription factors. In these experiments, we identified the erythroid transcription factor GATA1 as a specific binding partner. The investigated haplotype variant was found to significantly reduce GATA1 DNA-binding affinity. We further analyzed the impact of several GATA1 mutations relevant to hematological diseases on DNA binding. Our results show that many pathogenic variants have little or only modest effects on DNA affinity, whereas certain mutations and isoforms induce clear changes, highlighting potential molecular bases of phenotypic variability. Overall, the DNA-native holdup approach proved to be a simple, rapid, and scalable method for measuring DNA-protein binding affinities, opening new possibilities for functional studies of regulatory variants. The approach is also well suited for integration with high-throughput datasets, thereby contributing to a quantitative, systems-level understanding of transcriptional regulation and enabling comparison with other omics data.

Keywords: binding affinity, transcription factor, GATA1, ATP2B4, quantitative interactomics, native holdup

Bevezetés

A génexpresszió szabályozásának kulcslépése a transzkripció faktorok DNS-hez való kötődése¹. Ezek a fehérjék specifikus DNS-szekvenciákat ismernek fel a célgének szabályozó régióiban, és aktiválják vagy gátolják azok átírását, ezáltal meghatározzák a sejtek alapvető működését, befolyásolják identitásukat, valamint szabályozzák a sejtek adaptív válaszait a külső jelekre. Bár

a transzkripció faktorok biológiai jelentősége megkérdőjelezhetetlen, jelenlegi képünk a legtöbb transzkripció faktor DNS kötéséről nagyrészt kvalitatív jellegű². Márpedig a transzkripció szabályozás bizonyosan kvantitatív folyamat. A transzkripció faktorok és DNS-régiók közötti kötődés erőssége döntően befolyásolhatja, hogy egy regulációs elem aktiválódik, represszálódik vagy funkcionálisan inaktív marad³. Bár nagy áteresztőképességű genomikai módszerek – például a kromatin-immunprecipitáció (ChIP) – képesek feltérképezni a kötődési eseményeket, ezek az eljárások elsősorban relatív dúsulási értékeket szolgáltatnak, és nem alkalmasak az abszolút kötési affinitások meghatározására, amelyek a transzkripció faktorok szelektivitását és specifitását alapvetően meghatározzák². Ennek következtében a jelenlegi genom szintű modellek nem alkalmasak a transzkripció hálózatok pontos leírására és az azt befolyásoló tényezők mélyreható megértésére, valamint a transzkripció válaszok prediktív modellezésére.

A kötődési affinitások meghatározása különösen fontos volna a betegségekhez kapcsolódó mutációk esetén. Számos patogén variáns nem a kötődés teljes eltűnését vagy megjelenését okozza, hanem finom, szekvenciaspecifikus affinitásváltozásokat idéz elő, amelyek átformálják a regulációs hálózatokat anélkül, hogy teljesen megszüntetnék a DNS-felismerést^{4,5}. Az is elképzelhető, hogy bizonyos mutációk nem gyengítik vagy erősítik a kötődést, hanem a szekvencia specificitást változtatják meg. Az ilyen jellegű változások sok esetben rejtve maradnak a hagyományos módszerek számára, miközben meghatározó szerepet játszhatnak a betegséghez köthető különféle fenotípusok megjelenésében.

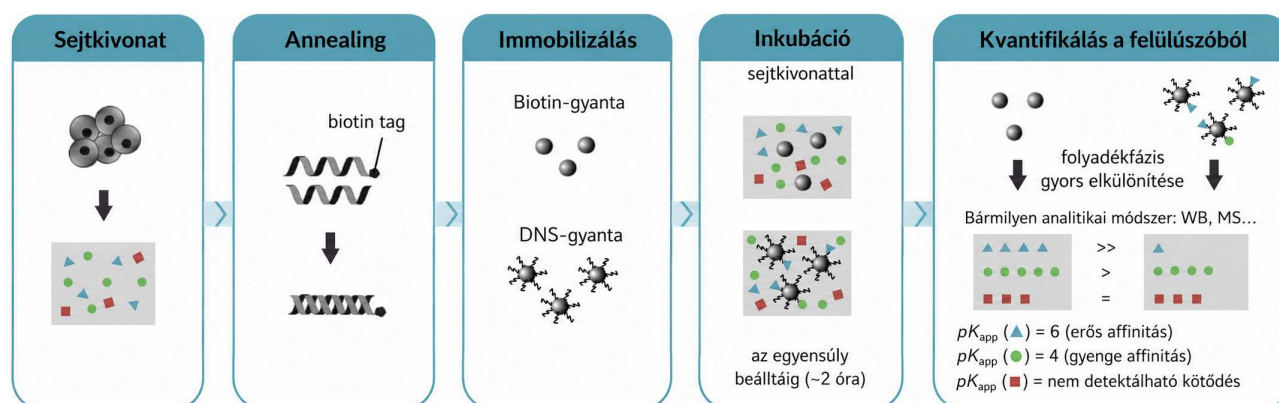
A transzkripció faktor-DNS kölcsönhatások vizsgálatát tovább nehezíti, hogy a transzkripció faktorok működését gyakran a teljes hosszúságú fehérje szerkezeti környezete, intra- és intermolekuláris kapcsolatai is befolyásolják⁶. Ennek ellenére a klasszikus biofizikai affinitásmérő módszerek többsége izolált DNS-kötő doméneket (DNA-binding domains, DBD-eket) alkalmaz, mivel a teljes hosszúságú transzkripció faktorok rekombináns előállítása sok esetben technikailag közel lehetetlen a fehérjék rossz oldhatósága vagy instabilitása miatt (különösképpen, ha a stabilitást jelentősen befolyásoló mutációt szeretnénk jellemezni)⁷. Emiatt számos transzkripció faktor-család DNS-kötési sajátosságai mindmáig jelentősen hiányosak. E kihívások kezelésére fejlesztettük ki a DNS-natív holdup (DNS-nHU) módszert, amely lehetővé teszi rövid DNS-szegmensek és teljes hosszúságú fehérjék közötti kölcsönhatások kvantitatív, nagy áteresztőképességű vizsgálatát egyensúlyi körülmények között sejtes kivonatokat használva. Jelen összefoglaló a nemrégiben a FEBS Journal-ban megjelent tanulmány (Zámbó és mtsai., 2026)⁴ összegzése és feldolgozása, célja a módszer működési elvének és alkalmazási lehetőségeinek bemutatása, különös tekintettel regulációs DNS variánsok és transzkripció faktor mutációk funkcionális jellemzésére.

A DNS-natív holdup módszer

Korábbi cikkünkben már bemutattuk az úgynevezett natív holdup (nHU) kísérletet, amely alapvetően egy, a kötési egyensúlyok jellemzésére használható komparatív kromatográfiás eljárás^{8,9}. A módszer hasonló egy pulldown-kísérlethez, néhány csavarral. Egy csali molekulát nagy, akár több tíz mikromólos koncentrációban kötünk gyantára, majd ezt a csaligyantát – illetve egy inert kontrollgyantát – teljes sejtextraktummal inkubáljuk. A klasszikus pulldown-kísérletekkel ellentétben itt a gyantát nagy mennyiségben, akár 1:1 térfogatarányban keverjük az extraktummal, és maga a gyanta is jóval magasabb szinten van töltve, ezáltal a kötési

reakcióban nagy csali koncentrációt érünk el, ami lehetővé teszi a partnerek kvantitatív kötődésének meghatározását még viszonylag gyenge interakciók esetén. A módszer legfontosabb koncepcionális eltérése a hagyományos pulldownokhoz képest az, hogy nem a gyantához kikötött fehérjét akarjuk azonosítani és kvantifikálni többszöri mosás után, hanem az egyensúlyi állapotban akarjuk tetten érni a partnerek eltűnését (deplécióját) a folyadékfázisból. A gyantához kötött, azaz a folyadékfázisból eltűnő relatív partnerkoncentrációt különféle analitikai módszerekkel tanulmányozhatjuk, például tömegspektrometriával, Western blottal, dot blottal, ELISA-val, fluoreszcenciás, vagy éppen lumineszcenciás módszerekkel. Mivel a kísérlet maga a kötési egyensúlyt vizsgálja, a kapott relatív koncentrációváltozásokból látszólagos egyensúlyi affinitások számolhatóak.

Ahhoz, hogy a módszerrel DNS-fehérje interakciókat is tudjunk tanulmányozni, az alapeljáráson csupán minimális módosításokra volt szükség (1. ábra)⁴. Egyrészt csaliként egyszálú biotinált DNS-oligonukleotidokat használtunk, amelyeket a kísérletet megelőzően nem biotinilált komplementer DNS szálakkal hibridizáltunk. A sejtextraktumot hasonlóképpen készítettük el, viszont ügyeltünk arra, hogy a DNS-fehérje interakciókhoz sokszor esszenciális ionokat, mint például magnézium- és káliumionokat, a lízis puffer megfelelő koncentrációban tartalmazza. Végül, tekintettel arra, hogy a DNS-fehérje interakciók jellemzően erősebb affinitást mutatnak a fehérje-fehérje kölcsönhatásokhoz képest, a kísérlet során alacsonyabb mennyiségű csaligyantát kevertünk az extraktumba (továbbra is ügyelve arra, hogy a csali továbbra is feleslegben legyen jelen), biztosítva a megfelelő detekciós tartományt a kísérlet során.



1. ábra. A DNS-natív holdup alapjai. A DNS-natív holdup módszer biotinált oligonukleotid csalik (baits) használatán alapul, sejtlizátumokból kiindulva. Egy biotinált és egy nem biotinált egyszálú DNS hibridizációjával kettősszálú DNS-t hozunk létre. Ezt streptavidin mátrixon immobilizáljuk, kontrollként biotin nélküli vagy kevert szekvenciájú (scrambled) DNS-t használunk. A telített mátrixokat sejtlizátummal inkubáljuk egyensúlyig, majd centrifugálással (scrambled) szétválasztjuk a frakciókat, és a felülúszóból kvantifikáljuk a fehérjét (pl. western blot vagy tömegspektrometria segítségével). A mintát a kontroll csalihoz viszonyítva határozzuk meg a kötött frakciót, amely ezután apparens affinitással (pK_{app}) konvertálható. Ábra forrása: Zámbo és mtsai., 2026, módosítva⁴.

Összességében ez egy nagyon egyszerű, olcsó és flexibilisen alkalmazható módszer DNS-fehérje interakciók kvantitatív jellemzésére. Számos esetben be tudtuk mutatni, hogy a holdup kísérletekből származtatott látszólagos affinitások közel megegyeznek az irodalomban korábban közölt affinitásokkal, amelyeket konvencionális biofizikai módszerekkel határoztak meg^{4,9-11}. Fontos megemlíteni, hogy szinte mindegyik konvencionális biofizikai módszerhez költséges, nagy szakértelmet igénylő infrastruktúra szükséges, illetve szinte kivétel nélkül tisztított fehérje is elengedhetetlen a kísérletekhez. Ezzel szemben a natív holduphoz csak a csali molekulát kell tisztított állapotban előállítani - jelen esetben szintetikus DNS-oligonukleotidok formájában, amelyek kereskedelmi forrásból könnyen beszerezhetőek -, míg a partnerfehérjét közvetlenül

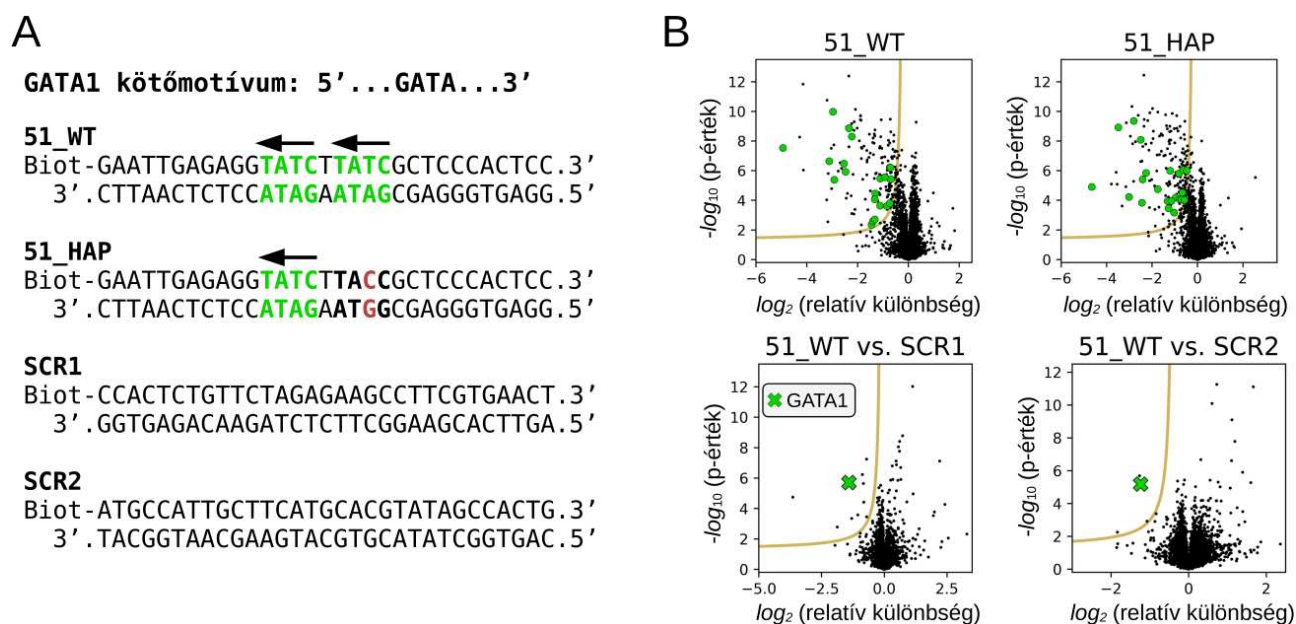
a sejtextraktból nyerjük ki. Ezen felül csupán néhány pipetta, egy centrifuga, valamint egy olyan analitikai módszer ismerete szükséges, amely a legtöbb molekuláris biológia laborban adott. Általánosságban elmondható, hogy a holdup-alapú módszerek nagy áteresztőképességűek, és viszonylag nagyszámú interakciót lehet rövid időn belül karakterizálni. Tömegspektrometriával kombinálva lehetőséget biztosítanak az interakciók proteomszintű multiplexelt jellemzésére, valamint nagyszámú azonosított partner esetén azok termodinamikai kötési tulajdonságaik alapján történő rangsorolására^{9,11-13}.

A módszer talán legnagyobb előnye, hogy a partnerek közvetlenül emlős sejtextraktból kerülnek vizsgálatra, ezáltal teljes hosszúságúak és natív konformációval rendelkeznek. Ez transzkripciós faktorok esetén kiváltképp fontos lehet, mivel rekombináns termelésük a legtöbb esetben komoly kihívást jelent a kutatóknak, ezért a klasszikus *in vitro* karakterizációs megközelítések gyakran kizárólag a DBD-kre korlátozódnak. Emellett a sejtextrakt alkalmazása tovább is kiaknázható, mivel emlős sejtvonalakban viszonylag könnyen bejuttatható és előállítható bármely fehérje, például tranziens transzfekció segítségével. Fontos kiemelni, hogy a natív holdup esetében ez a tranziens rendszer alkalmas a kölcsönhatások affinitásainak meghatározására, mivel intrinzik paramétereket mérünk, amelyek alapvetően függetlenek a sejtes környezeti hatásoktól. Ez lehetővé teszi nemcsak különböző címkékkel ellátott konstrukciók alkalmazását a detektálás megkönnyítésére, hanem mutációk hatásának vizsgálatát is, beleértve azokat is, amelyek jelentősen destabilizálják a fehérjét, és így teljes mértékben ellehetetlenítenék azok karakterizálását konvencionális biofizikai módszerekkel.

Az *ATP2B4* haplotípus régiójához kötődő transzkripciós faktor azonosítása DNS-natív holdup segítségével

A Plasma Membrane Calcium ATPase 4b (PMCA4b) fehérje egy plazmamembránban elhelyezkedő, ATP-függő Ca^{2+} -exporter, amely kulcsszerepet játszik az intracelluláris Ca^{2+} homeosztázis fenntartásában, különösen a vörösvérsejtekben, ahol a fő Ca^{2+} -szintet szabályozó fehérjeként funkcionál¹⁴. A Ca^{2+} -szint finomszabályozása alapvető a sejtfunkciók, például a jelátvitel és a differenciáció szempontjából. A PMCA4b fehérjét az *ATP2B4* gén kódolja, amelyben korábban azonosítottak egy SNP-t, mely emberben összefüggésbe hozható több vörösvérsejtekhez köthető fenotípussal, például maláriára való hajlammal, illetve megváltozott sejtes hemoglobinkoncentrációva¹⁵⁻¹⁸. Korábbi kutatások során Sarkadi Balázs és Várady György kutatócsoportjában (HUN-REN TTK, Budapest), valamint Enyedi Ágnes csoportjának (Semmelweis Egyetem, Budapest) közreműködésével kimutattuk, hogy az azonosított SNP valójában egy nagyobb haplotípus része, amely a fehérje vörösvérsejt-specifikus promóter régiójában helyezkedik el, és jelenléte csökkent PMCA4b expresszióhoz vezet vörösvérsejtekben¹⁹. Későbbi eredményeink arra utaltak, hogy e specifikus hatás hátterében egy eritroid transzkripciós faktor kötődése állhat, valószínűleg a GATA1-é, bár a fehérje direkt kötődését ehhez a régióhoz ekkor még nem sikerült bizonyítani¹⁴. Kiemelendő, hogy a nem kódoló régiókban elhelyezkedő SNP-khez kapcsolódó transzkripciós faktor-kötődés változások túlnyomó része továbbra is feltáratlan, és nem ismert, hogy ezek a variánsok milyen mechanizmusokon keresztül modulálják a génexpressziót, annak ellenére, hogy várhatóan jelentős mértékben hozzájárulnak különböző betegségekre való hajlam kialakulásához, hasonlóan a PMCA4b haplotípus esetében megfigyelt hatásokhoz. Ezért is fontos egy egyszerű, gyors és jól skálázható módszer kidolgozása, amely lehetővé teszi ezeknek az SNP-knek a nagyléptékű feltérképezését.

Az *ATP2B4* regulátor régiójához kötődő transzkripciós faktorok feltérképezésére irányuló biológiai kérdés motiválta a DNS-natív holdup módszer tömegspektrometriával kombinált beállítását, mely lehetővé teszi a kötődő transzkripciós faktorok elfogulatlan azonosítását és affinitásuk meghatározását. A vizsgálatok során biotinilált, vad típusú, illetve a haplotípus-szekvenciákat tartalmazó DNS-próbákat alkalmaztunk (2./A ábra). Az első kísérletsorozatban kontrollként kizárólag biotint használtunk, és ehhez hasonlítottuk a DNS-próbákkal kapott kötődési mintázatokat (2./B ábra, felső panelek). A mérések során nagyszámú kötőpartnert detektáltunk az összes vizsgált DNS-próbával, amelyek jelentős része valóban nukleinsavkötő fehérje volt, elsősorban ismert DNS- vagy RNS-kötő fehérjék. Ugyanakkor látható volt, hogy az interakciók nagy része nem szekvencia-specifikus kötődésből ered. Ezek a kötések feltehetően a DNS-molekulák általános fizikai-kémiai tulajdonságaira — például a negatív töltésű foszfátgerinre, a nukleinsav-topológiára és az elektrosztatikus kölcsönhatásokra — vezethetők vissza. A nem szekvencia specifikusan kötődő fehérjék azonban jellemzően hasonló affinitást mutattak mind a vad típusú, mind a haplotípus-próbák iránt, így bioinformatikai eszközökkel részben kiszűrhetők voltak.



2. ábra. Az első DNS-alapú natív holdup mérések tömegspektrometriás analízise. (A) A kísérlet során használt oligonukleotidok. **(B)** Felső panelek: a vad típusú (WT) és a haplotípust (HAP) hordozó DNS-szekvenciákkal végzett mérések eredményei biotin-kontroll alkalmazásával. Alsó panelek: a kísérlet ismétlése kevert szekvenciájú kontrollok használatával (SCR1, SCR2), amely lehetővé teszi a nem szekvenciaspecifikus kötőpartnerek kiszűrését. Ábra forrása: Zámbo és mtsai., 2026, módosítva⁴.

Annak érdekében azonban, hogy ezeket a háttérinterakciókat kísérletesen is kontrollálni tudjuk, egy második kísérletsorozatban kevert szekvenciájú (scrambled, SCR) oligonukleotidokat alkalmaztunk kontrollként (2./B ábra, alsó panelek). Ezek a próbák prediktálhatóan nem tartalmaznak transzkripciós faktor kötőmotívumokat, ugyanakkor nukleotid-összetételükben, hosszúságukban és töltésükben megegyeztek a vizsgált DNS-szekvenciákkal (2./A ábra, alsó két szekvencia). Ez a megközelítés lehetővé tette a specifikus és nem specifikus kötőpartnerek hatékony kísérletes szétválasztását. Mindkét kísérletsorozatból végül a GATA1 eritroid specifikus transzkripciós faktort azonosítottuk direkt kötőpartnerként. A precíz kötési affinitásokat további fókuszált, titrálós natív holdup-Western blot kísérletekkel határoztuk meg (3./A-C ábra). A

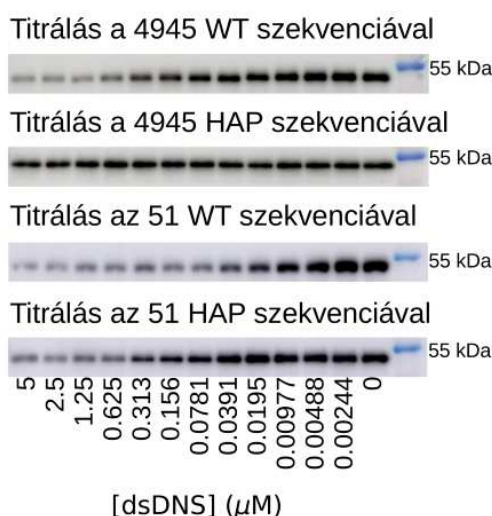
GATA1 kötődése szignifikánsan csökkent a haplotípus-szekvenciát tartalmazó próbák esetében, ami alátámasztja, hogy a regulációs variáns közvetlenül befolyásolja egy eritroid-specifikus transzkripciós faktor kötődését, és ezen keresztül a PMCA4b expresszióját.

A

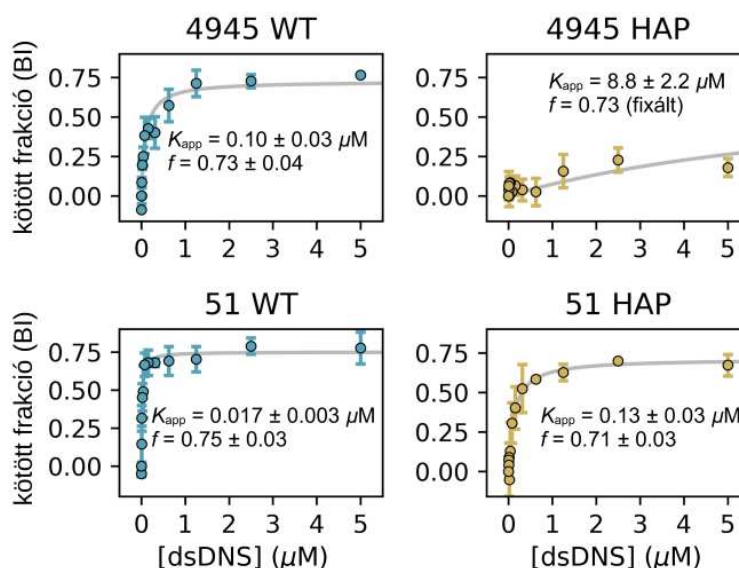
4945_WT
Biot-TCAGCCCTCCG**TAT**CGTCACCTACAC.3'
3'.AGTCGGGAGGC**ATAG**CAGTGATGTG.5'
4945_HAP
Biot-TCAGCCCTCCG**TTT**TGTCACCTACAC.3'
3'.AGTCGGGAGGC**AAA**CAGTGATGTG.5'

51_WT
Biot-GAATTGAGAGG**TATCTTATC**GCTCCCACTCC.3'
3'.CTTAAGTCTCC**ATAGAATAG**CGAGGGTGAGG.5'
51_HAP
Biot-GAATTGAGAGG**TATCTTACC**GCTCCCACTCC.3'
3'.CTTAAGTCTCC**ATAGAATGG**CGAGGGTGAGG.5'

B



C



3. ábra. A DNS-GATA1 affinitások precíz mérése natív holdup titrálással, Western blot alapú célzott analízissel. (A) A kísérlet során használt biotinilált oligonukleotidok. (B) Példák a kapott GATA1 Western blotokra. (C) A titrálások eredményei. Figyelemre méltó, hogy a tandem 51 szekvencia esetében a haplotípus az egyik GATA1 felismerő helyet megszünteti, így a haplotípus-szekvencia a 4945 vad típusú szekvenciához hasonló affinitású kötődést mutat, alátámasztva a módszer precizitását. Ábra forrása: Zámbo és mtsai., 2026, módosítva⁴.

Eredményeink rámutatnak arra, hogy a DNS-fehérje interakciók vizsgálatánál a nem specifikus kötődés nem pusztán technikai háttérjelenség, hanem a rendszer belső tulajdonsága, amely megfelelő kontrollok hiányában könnyen félrevezető következtetésekhez vezethet. Míg fehérje-fehérje interakciók esetében a molekuláris felszínek nagyobb kémiai és strukturális diverzitása miatt a nem specifikus asszociációk általában kevésbé dominánsak, addig nukleinsavak esetében az egységes, erősen negatív töltésű foszfátgerinc és a hasonló topológiai tulajdonságok miatt a gyenge, nem specifikus kötések sokkal hangsúlyosabb szerepet játszanak. Ezért a DNS-kötő fehérjék megbízható azonosításához és a regulációs hatások pontos értelmezéséhez elengedhetetlen a megfelelő kontrollok alkalmazása, valamint olyan módszereké, mint a natív holdup, amelyek képesek az affinitáskülönbségek kvantitatív meghatározására, ezáltal a releváns interakciók feltárására.

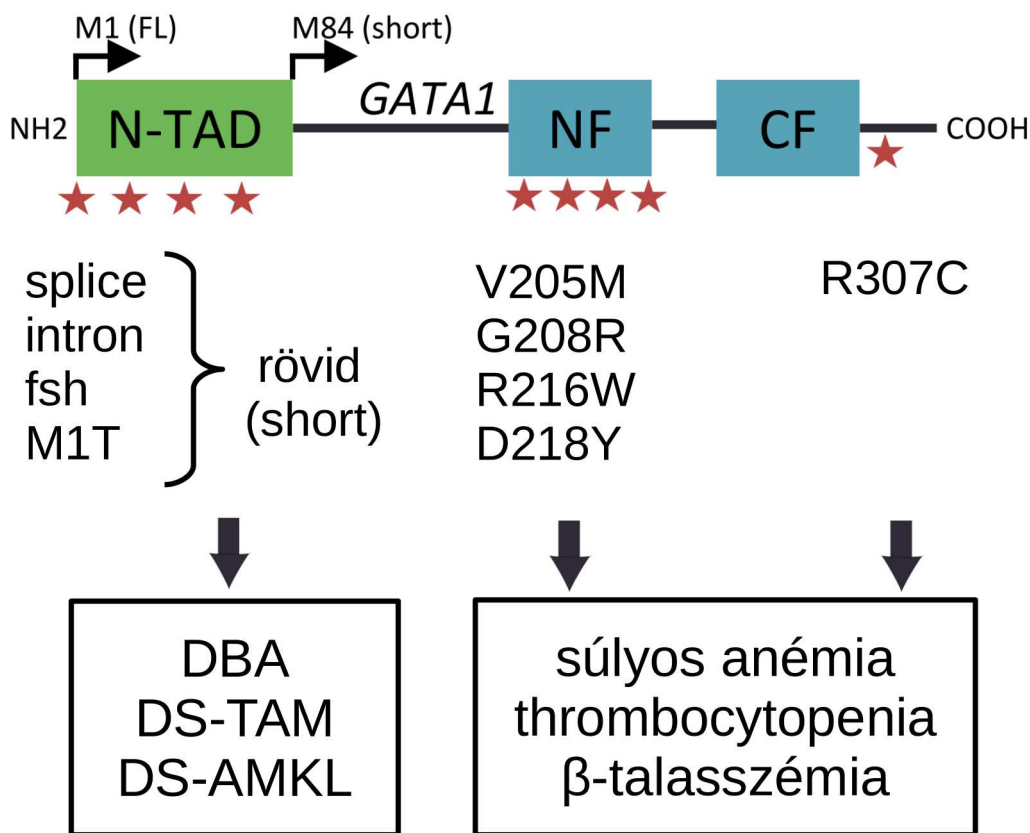
Transzkripciós faktor mutációk affinitásra gyakorolt hatásának mérése natív holduppal

A transzkripciós faktorokban jelen lévő patogén mutációk DNS-kötésre gyakorolt hatása jelenleg sok esetben nem ismert, holott több ezer Mendeli betegség hátterében transzkripciós faktor-mutációk állnak^{20,21}. Ez a korlátozott ismeret két fő technikai nehézségre vezethető vissza.

Egyrészt a teljes hosszúságú transzkripció faktorok biokémiai vizsgálata gyakran nehézkes, mivel rekombináns rendszerben nehezen termelhetők és tisztíthatók. A legtöbb DNS specificitási adat olyan kísérletekből származik, amelyek izolált DNS-kötő doméneket vagy csonkolt konstrukciókat alkalmaznak, míg a teljes hosszúságú transzkripció faktorok vizsgálata technikailag lényegesen nehezebb²². Ennek következtében azonban a teljes hosszúságú fehérje kontextusa elveszik, továbbá nem tanulmányozhatók azok a mutációk, amelyek a DBD-n kívüli régiókban helyezkednek el, de alloszterikus vagy konformációs hatásokon keresztül mégis befolyásolják a DNS-kötést. Másrészt számos klasszikus kötési esszé bináris („köt / nem köt”) jellegű adatokat generál, melyek nem alkalmasak a finom affinitásváltozások detektálására, holott a mutációk gyakran nem teljes funkcióvesztést okoznak, hanem csak mérsékelt affinitáscsökkenést vagy -növekedést eredményeznek^{2,12}. Ezek ezekben az esszéekben (például ChIP-seq) gyakran nem detektálhatók. Ezen technikai korlátokra is nyújt megoldást a DNS-próbákkal végzett natív holdup, mely lehetővé teszi a teljes hosszúságú transzkripció faktorok affinitásának közvetlen meghatározását natív sejt kivonatból. A módszer előnye tehát, hogy nem igényli a fehérjék rekombináns tisztítását, így elkerülhetők a stabilitási és expressziós problémák, miközben megőrzi a teljes fehérje kontextust, beleértve az alloszterikus és regulációs hatásokat is. A mutációk ektopikus expressziós rendszerekbe könnyen bevezethetők, és a mutáns fehérjék emlős sejtekben előállíthatók.

A GATA1 egy eritroid transzkripció faktor, amely alapvető szerepet játszik a mieloid progenitor sejtek csontvelőben zajló érési folyamataiban, az előalakok érett vörösvérsejttekké történő differenciációját irányítva²³. A GATA1 teljes elvesztése egérben embrionális letalitást okoz az eritropoézis súlyos zavara miatt, alátámasztva a fehérje esszenciális szerepét a vérvérvettségben²⁴. A GATA1 két C4-típusú cinkujj-doménből áll: a C-terminális cinkujj (CF) nagy affinitással és szekvenciaspecifikusan köti a (A/T)GATA(A/G) konszenzusmotívumokat, míg az N-terminális cinkujj (NF) gyengébb DNS-kötést mutat, és elsősorban modulátor szerepet tölt be fehérje-fehérje interakciók létesítésén keresztül²⁵⁻²⁸. Klinikai szempontból számos GATA1 mutációt azonosítottak különböző cytopeniákkal járó betegségekben, mint a súlyos anémia, thrombocytopenia vagy β -thalassaemia (4. ábra). Ezek a mutációk leggyakrabban az NF régióban lokalizálódnak (pl. V205M, G208R/S, R216Q/W, D218 variánsok)²⁹⁻³⁶, míg más patogén variánsok a CF-t követő régióban találhatók (pl. PPFWQ inszerció vagy R307C/H/L)^{37,38}. Emellett splicing- és startkodon-hibák gyakran egy rövidebb GATA1s („short”) izoforma expressziójához vezetnek, amelyből hiányzik az N-terminális transzaktivációs domén (N-TAD), és megváltozott transzkripció aktivitással rendelkezik, bár ennek pontos mechanizmusa nem ismert³⁹⁻⁴⁴. A GATA1s rövid forma megjelenése különösen jellemző a Down-szindrómához társuló hematológiai kórképekben, mint a tranziens abnormális mielopoézisben (TAM) és az abból kialakuló Down-szindrómához társuló mieloid leukémiában (ML-DS)³⁸⁻⁴⁰. A Down-szindrómás gyermekek kis hányadában alakul ki ML-DS, amelyet gyakran átmeneti kóros myelopoiesis (TAM) előz meg. A modern, csökkentett intenzitású terápiás protokollok mellett az ML-DS kimenetele kedvező, az 5 éves teljes túlélés rendszerint 80-90% közötti, ugyanakkor a kezeléshez társuló toxicitás és fertőzőes szövődmények továbbra is jelentős klinikai kihívást jelentenek⁴⁵. Bár a mutációk nagy része a cinkujj-domének közelében helyezkedik el, és várhatóan befolyásolják a DNS-kötést, ezek hatása a teljes hosszúságú humán GATA1 fehérjére fiziológiai körülmények között még nem került szisztematikusan feltérképezésre. Emellett számos patogén mutáció ismert, amely a DBD-n kívül esik (például a rövid GATA1s), így a DNS-kötés erősségének vizsgálata

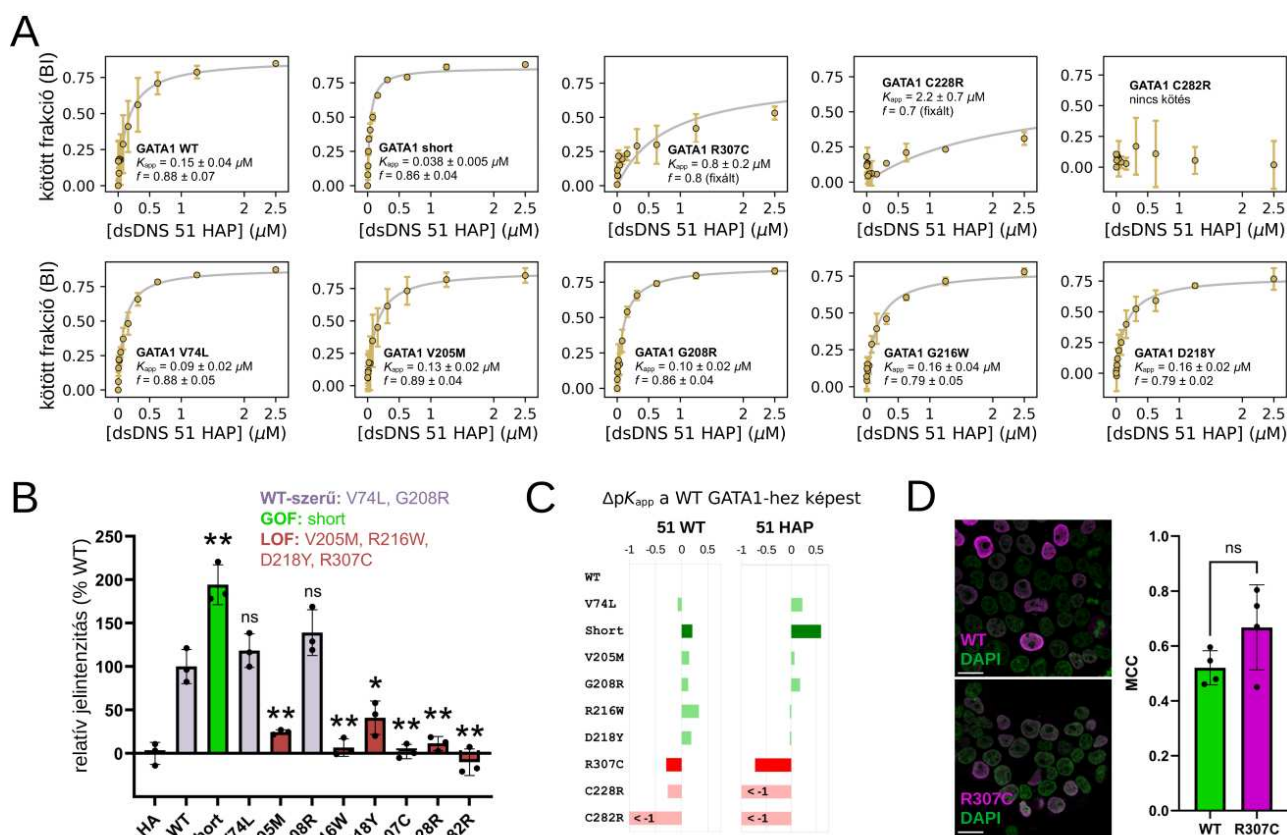
hagyományos módszerekkel nem kivitelezhető a teljes hosszúságú fehérje rekombináns előállításának technikai nehézségei miatt.



4. ábra. A GATA1-ben található mutációk és a hozzájuk kapcsolódó kórképek. Ábra forrása: Zámbo és mtsai., 2026, módosítva⁴.

A különböző GATA1 mutációk DNS-kötésének vizsgálatára titrálósos natív holdup kísérleteket alkalmaztunk Western blot detektálással (5./A ábra, az egyszerűség kedvéért csak az 51 haplotípus eredményei). A mutáns fehérjevariánsokat N-terminálisan HA-taggal ellátva ektopikusan expresszáltuk GATA1-et nem termelő HEK293T sejtekben, ami lehetővé tette valamennyi konstrukció megbízható detektálását. A kísérletekhez a korábban használt *ATP2B4* DNS-próbákat használtuk. A HA-tag nem befolyásolta a DNS-kötési tulajdonságokat, mivel a vad típusú HA-GATA1 fehérje a K562 sejtekből származó endogén GATA1-hez hasonló affinitást mutatott (lásd 3./C és 5./A ábrák). Emellett két mesterséges mutánst is létrehoztunk, amelyek megszüntetik a N-terminális, illetve C-terminális cinkujj DNS-kötését a cinkion-koordináló ciszteinek mutációján keresztül (C228R és C282R). A C-terminális cinkujj mutáció (C282R) teljes DNS-kötési aktivitásvesztést eredményezett, míg az N-terminális cinkujj mutáció (C228R) mérsékelt, de egyértelmű affinitáscsökkenést okozott, alátámasztva a két domén eltérő funkcionális szerepét (5./A ábra, jobb felső panelek). A legtöbb patogén GATA1 mutáció nem okozott konzisztens vagy jelentős változást a DNS-kötési affinitásban, ami arra utal, hogy ezek funkcionális hatása nem elsősorban a DNS-kötés gyengítésén keresztül valósul meg. Ezt támasztja alá a luciferáz esszé is, ahol az *ATP2B4* gén GATA1-kötőhelyét luciferáz-expresszióhoz kapcsoltuk, és a különböző variánsok hatását vizsgáltuk K562 sejtekben (5./B ábra). Itt azt figyeltük meg, hogy bár ezek a variánsok nem mutattak eltérő DNS-kötést, mégsem voltak képesek a luciferáz-expresszió aktiválására. Ezzel szemben két betegséghez köthető variáns egyértelműen befolyásolta a DNS-kötést: az R307C mutáció mérsékelt affinitáscsökkenést

okozott, míg a GATA1s izoforma fokozott kötődést mutatott mindkét alkalmazott oligonukleotid-probához (5./A és C ábra). Ez különösen érdekes, mivel az R307C variáns főként súlyos anémiával jár, amely csökkent sejtszámot tükröz, míg a GATA1s izoforma megjelenése leukémiás fenotípushoz vezet, az előalakok fokozott proliferációjával. Eredményeink alapján a mért affinitáskülönbségek utalhatnak az ellentétes klinikai fenotípusok hátterében álló mechanizmusra. Fluoreszcens mikroszkópiás vizsgálataink alapján valamennyi GATA1 variáns nukleáris lokalizációt mutatott, így az R307C mutáció csökkent funkcionális aktivitása nem magyarázható lokalizációs defektussal (5./D ábra). Összességében eredményeink azt mutatják, hogy a GATA1 mutációk funkcionális következményei heterogének, és a patogén hatás nem feltétlenül a DNS-kötési affinitás globális csökkenésén keresztül érvényesül. Eredményeink megmutatják, hogy a teljes hosszúságú mutációt hordozó fehérjék affinitásának közvetlen mérése elengedhetetlen, amely tudunkkal jelenleg csak natív holduppal lehetséges.



5. ábra. A GATA1-mutációk DNS-kötési affinitására gyakorolt hatásának elemzése. (A) A titrálós DNS-nHU kísérletek eredményei, célzott Western blot detektálással különböző mutáns fehérjék esetében, amelyek HEK293T sejtekben ektopikusan voltak expresszáva. **(B)** Luciferáz aktivítási esszé eredményei a különböző mutáns fehérjékre. **(C)** A DNS-nHU eredmények összefoglalása a két, ATP2B4 génből származó oligonukleotid esetében, az összes vizsgált GATA1-mutációra vonatkozóan. **(D)** Az R307C mutáns GATA1 sejtben belüli lokalizációja. Ábra forrása: Zámbo és mtsai., 2026, módosítva⁴.

Összegzés és kitekintés

A DNS-natív holdup egy egyszerű, hatékony és sokoldalú módszert kínál a transzkripció faktor-DNS interakciók kvantitatív vizsgálatára fiziológiásan releváns körülmények között, anélkül hogy a fehérjék tisztítására lenne szükség. A módszer lehetővé teszi mind az eddig nem ismert specifikus DNS-kötő partnerek azonosítását, mind a betegség-asszociált transzkripció faktor mutációk funkcionális hatásainak elemzését. Bár a megközelítés teljesítménye függhet a tömegspektrometriás detekció mélységétől, az aktív fehérjefrakció arányától, valamint az

indirekt interakcióktól, ezek megfelelő kísérleti optimalizálással többnyire kezelhetők. Klasszikus pulldown-alapú technikáktól eltérően képes akár tranziens interakciók detektálására is, valamint kvantitatív affinitásadatok meghatározására, amelyek nem mutatnak lényegi eltérést a standard biofizikai módszerekkel kapott adatoktól. Eredményeink alapján a DNS-nHU különösen alkalmas teljes hosszúságú transzkripció faktorok könnyen kivitelezhető vizsgálatára, és új lehetőséget nyit a DNS-fehérje interakciók komplex, fiziológiai környezetben történő feltérképezésére.

Annak kérdése, hogy a transzkripció faktorok DNS-motívumokhoz való affinitása befolyásolja-e a transzkripciót, egyidős ezen interakciók felfedezésével, azonban mindmáig nem sikerült tisztán vizsgálni. Bár néhány módszer, például a SELEX, képes kvázi-affinitásokat szolgáltatni nagy skálán, ezek többnyire pontatlanok, mivel nem veszik figyelembe számos kritikus tényezőt, így például a kötési egyensúlyi feltételeket, a mosási lépések hatását, valamint általában a koncentrációkat és a mértékegységek következetes kezelését. Ezzel szemben a natív holdup megközelítés lehetőséget kínál a kötési események kvantitatív, koncentrációfüggő és biokémiaiilag kontrollált vizsgálatára, ezáltal hidat képezve az *in vitro* mérések és a funkcionális, celluláris következmények között, vagyis az affinitás-aktivitás összefüggés mélyebb megértésére.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk kifejezni őszinte hálánkat Alexa Anita felé, aki pályafutásunk korai szakaszában témavezetőnként meghatározó szerepet játszott mindkettőnk szakmai fejlődésében. Az ő mentorálása révén sajátítottuk el mindazokat az alapvető technikai és tudományos készségeket, amelyek kutatói munkánk alapjait képezik. A biokémia iránti elkötelezettsége, szakmai igényessége és tudományos kíváncsisága mindig is példaértékű volt számunkra, és jelentős hatással volt kutatói szemléletünk formálódására. Úgy érezzük, hogy jelenlegi eredményeink és szakmai utunk elképzelhetetlen lenne az általa nyújtott útmutatás és támogatás nélkül. Különösen hálásak vagyunk azért, hogy mentorálása nem ért véget a közös munka lezárultával: továbbra is figyelemmel kíséri kutatásainkat, és olyan kezdeményezéseket támogat, mint a jelen magyar nyelvű összefoglaló, amely lehetőséget teremt arra, hogy eredményeinket magyar nyelven, a hazai biokémiai közösséggel is megismertethessük. Köszönjük a belénk vetett bizalmat, a folyamatos támogatást és mindazt az inspirációt, amelyet az évek során kaptunk tőle.

Irodalomjegyzék

- [1] Lambert, S. A. *et al.* The Human Transcription Factors. *Cell* **172**, 650–665 (2018).
- [2] Weimer, K., Zambo, B. & Gogl, G. Molecules interact. But how strong and how much? *BioEssays News Rev. Mol. Cell. Dev. Biol.* **45**, e2300007 (2023).
- [3] Martinez-Corral, R. *et al.* Emergence of activation or repression in transcriptional control under a fixed molecular context. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **122**, e2413715122 (2025).
- [4] Zambo, B. *et al.* Quantitative analysis of DNA-GATA1 binding alterations linked to hematopoietic disorders. *FEBS J. febs*.70483 (2026) doi:10.1111/febs.70483.
- [5] Barrera, L. A. *et al.* Survey of variation in human transcription factors reveals prevalent DNA binding changes. *Science* **351**, 1450–1454 (2016).
- [6] Lambourne, L. *et al.* Widespread variation in molecular interactions and regulatory properties among transcription factor isoforms. *Mol. Cell* **85**, 1445–1466.e13 (2025).
- [7] Weirauch, M. T. *et al.* Determination and inference of eukaryotic transcription factor sequence specificity. *Cell* **158**, 1431–1443 (2014).
- [8] Boglárka Z. & Gergő G. Biológiai mechanizmusok mélyreható elemzése az újgenerációs interaktomika használatával. **48**, 28–39 (2024).

- [9] Zambo, B., Morlet, B., Negroni, L., Trave, G. & Gogl, G. Native holdup (nHU) to measure binding affinities from cell extracts. *Sci. Adv.* **8**, eade3828 (2022).
- [10] Gogl, G. et al. Quantitative fragmentomics allow affinity mapping of interactomes. *Nat. Commun.* **13**, 5472 (2022).
- [11] Keskitalo, S. et al. The non-catalytic DNA polymerase ϵ subunit is an NPF motif recognition protein. *Nat. Commun.* **17**, 586 (2025).
- [12] Zambo, B. et al. Uncovering the BIN1-SH3 interactome underpinning centronuclear myopathy. *eLife* **13**, RP95397 (2024).
- [13] Zambo, B. et al. Comparative analysis of PDZ-binding motifs in the diacylglycerol kinase family. *FEBS J.* **291**, 690–704 (2024).
- [14] Móznér, O., Zámbo, B. & Sarkadi, B. Modulation of the Human Erythroid Plasma Membrane Calcium Pump (PMCA4b) Expression by Polymorphic Genetic Variants. *Membranes* **11**, 586 (2021).
- [15] Li, J. et al. GWAS of blood cell traits identifies novel associated loci and epistatic interactions in Caucasian and African-American children. *Hum. Mol. Genet.* **22**, 1457–1464 (2013).
- [16] Timmann, C. et al. Genome-wide association study indicates two novel resistance loci for severe malaria. *Nature* **489**, 443–446 (2012).
- [17] Nisar, S. et al. Identification of ATP2B4 Regulatory Element Containing Functional Genetic Variants Associated with Severe Malaria. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 4849 (2022).
- [18] Thiam, A. et al. ATP2B4 regulatory genetic variants are associated with mild malaria. *Malar. J.* **22**, 68 (2023).
- [19] Zámbo, B. et al. Decreased calcium pump expression in human erythrocytes is connected to a minor haplotype in the ATP2B4 gene. *Cell Calcium* **65**, 73–79 (2017).
- [20] Brunham, L. R. & Hayden, M. R. Hunting human disease genes: lessons from the past, challenges for the future. *Hum. Genet.* **132**, 603–617 (2013).
- [21] Lee, T. I. & Young, R. A. Transcriptional Regulation and Its Misregulation in Disease. *Cell* **152**, 1237–1251 (2013).
- [22] Geertz, M. & Maerkl, S. J. Experimental strategies for studying transcription factor-DNA binding specificities. *Brief. Funct. Genomics* **9**, 362–373 (2010).
- [23] Suzuki, M., Shimizu, R. & Yamamoto, M. Transcriptional regulation by GATA1 and GATA2 during erythropoiesis. *Int. J. Hematol.* **93**, 150–155 (2011).
- [24] Fujiwara, Y., Browne, C. P., Cunniff, K., Goff, S. C. & Orkin, S. H. Arrested development of embryonic red cell precursors in mouse embryos lacking transcription factor GATA-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**, 12355–12358 (1996).
- [25] Orkin, S. H. GATA-binding transcription factors in hematopoietic cells. *Blood* **80**, 575–581 (1992).
- [26] Wilkinson-White, L. et al. Structural basis of simultaneous recruitment of the transcriptional regulators LMO2 and FOG1/ZFPM1 by the transcription factor GATA1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 14443–14448 (2011).
- [27] Fox, A. H. et al. Transcriptional cofactors of the FOG family interact with GATA proteins by means of multiple zinc fingers. *EMBO J.* **18**, 2812–2822 (1999).
- [28] Liew, C. K. et al. Zinc fingers as protein recognition motifs: structural basis for the GATA-1/friend of GATA interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 583–588 (2005).
- [29] Nichols, K. E. et al. Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1. *Nat. Genet.* **24**, 266–270 (2000).
- [30] Del Vecchio, G. C., Giordani, L., De Santis, A. & De Mattia, D. Dyserythropoietic anemia and thrombocytopenia due to a novel mutation in GATA-1. *Acta Haematol.* **114**, 113–116 (2005).
- [31] Kratz, C. P. et al. Congenital transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia with myelodysplasia due to a recurrent GATA1(G208R) germline mutation. *Leukemia* **22**, 432–434 (2008).
- [32] Mehaffey, M. G., Newton, A. L., Gandhi, M. J., Crossley, M. & Drachman, J. G. X-linked thrombocytopenia caused by a novel mutation of GATA-1. *Blood* **98**, 2681–2688 (2001).
- [33] Yu, C. et al. X-linked thrombocytopenia with thalassemia from a mutation in the amino finger of GATA-1 affecting DNA binding rather than FOG-1 interaction. *Blood* **100**, 2040–2045 (2002).
- [34] Phillips, J. D., Steensma, D. P., Pulsipher, M. A., Spangrude, G. J. & Kushner, J. P. Congenital erythropoietic porphyria due to a mutation in GATA1: the first trans-acting mutation causative for a human porphyria. *Blood* **109**, 2618–2621 (2007).
- [35] Freson, K. et al. Platelet characteristics in patients with X-linked macrothrombocytopenia because of a novel GATA1 mutation. *Blood* **98**, 85–92 (2001).
- [36] Freson, K. et al. Different substitutions at residue D218 of the X-linked transcription factor GATA1 lead to altered clinical severity of macrothrombocytopenia and anemia and are associated with variable skewed X inactivation. *Hum. Mol. Genet.* **11**, 147–152 (2002).
- [37] Abdulhay, N. J. et al. Impaired human hematopoiesis due to a cryptic intronic GATA1 splicing mutation. *J. Exp. Med.* **216**, 1050–1060 (2019).

- [38] Ludwig, L. S. *et al.* Congenital anemia reveals distinct targeting mechanisms for master transcription factor GATA1. *Blood* **139**, 2534–2546 (2022).
- [39] Shimizu, R., Engel, J. D. & Yamamoto, M. GATA1-related leukaemias. *Nat. Rev. Cancer* **8**, 279–287 (2008).
- [40] Xu, G. *et al.* Frequent mutations in the GATA-1 gene in the transient myeloproliferative disorder of Down syndrome. *Blood* **102**, 2960–2968 (2003).
- [41] Hollanda, L. M. *et al.* An inherited mutation leading to production of only the short isoform of GATA-1 is associated with impaired erythropoiesis. *Nat. Genet.* **38**, 807–812 (2006).
- [42] Matsuo, S. *et al.* Pluripotent stem cell model of early hematopoiesis in Down syndrome reveals quantitative effects of short-form GATA1 protein on lineage specification. *PLoS One* **16**, e0247595 (2021).
- [43] Chlon, T. M., McNulty, M., Goldenson, B., Rosinski, A. & Crispino, J. D. Global transcriptome and chromatin occupancy analysis reveal the short isoform of GATA1 is deficient for erythroid specification and gene expression. *Haematologica* **100**, 575–584 (2015).
- [44] Wechsler, J. *et al.* Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat. Genet.* **32**, 148–152 (2002).
- [45] Verma, A., Lupo, P. J., Shah, N. N., Hitzler, J. & Rabin, K. R. Management of Down Syndrome–Associated Leukemias: A Review. *JAMA Oncol.* **9**, 1283 (2023).



Zámbo Boglárka kutatói pályafutását Reményi Attila laboratóriumában kezdte diákköri hallgatóként az ELTE Biokémiai Tanszéken. PhD-fokozatát ezt követően az MTA Természettudományi Kutatóközpontjában, Sarkadi Balázs kutatócsoportjában szerezte, ahol membrántranszporterek működését vizsgálta. 2019-ben a strasbourgi IGBMC-ben, Hervé Moine kutatócsoportjában a Fragilis X-szindróma molekuláris hátterét vizsgálta Fondation pour la Recherche Médicale ösztöndíjasaként. Ezt követően Gilles Travé laboratóriumához csatlakozott az IGBMC-ben posztdoktor kutatóként, ahol Gógl Gergővel közösen új generációs interaktomikai módszerek fejlesztésén dolgozott. Később csatlakozott Gergő újonnan alakult kutatócsoportjához a nizzai Valrose-i Biológiai Intézetben (iBV), előbb posztdoktori kutatóként, majd 2025-től a CNRS állandó kutatójaként. Kutatásainak középpontjában a betegségeket okozó mutációk interaktomikai hatásainak vizsgálata áll, különös tekintettel a transzkripció faktorokra.



Gógl Gergő kutatásait a KutDiák mozgalom keretében kezdte Friedrich Péter laboratóriumában az MTA Enzimológiai Intézetében, majd később az ELTE Biokémiai Tanszéken Reményi Attila csoportjához csatlakozott. Doktori tanulmányait az ELTE-n folytatta, ahol PhD-fokozatát 2018-ban védte meg Nyitray László és Reményi Attila kettős témavezetésével. 2019-től Franciaországban, a strasbourgi IGBMC-ben folytatta pályafutását, kezdetben ösztöndíjas kutatóként Gilles Travé kutatócsoportjában, majd önálló Inserm kutatóként. A francia ATIP-Avenir program támogatásával 2024-ben alapította meg saját kutatócsoportját a nizzai Valrose-i Biológiai Intézetben (iBV). 2025-ben elnyerte a Fondation Bettencourt Schueller Impulscience programjának 2,3 millió eurós támogatását. Kutatásainak fő profilja a biológiai mechanizmusok molekuláris szintű megértése és modellezése újgenerációs kvantitatív interaktomika segítségével.



Készítette: Juhász Tünde (HUN-REN TTK AKI, Biomolekuláris Önrendeződés csoport)

Amikor lassan 10 éve váltottam a fehérjéről a peptidekre, azt hittem, nem pótolhatják a fehérjeszerkezetek szépségét. Aztán kiderült, hogy a peptidek (peptid foldamerek) is tekerednek, csavarodnak, csak másképp: együttesen járják a megkoreografált, mégis kaotikus táncot, miközben izgalmas alakzatokba rendeződnek és szerveződnek. Csoportunkban az utóbbi években **TEM-képeken** tetten ért szerkezeti koreográfiákból teszünk közszemlére egy ízelítőt; lehet válogatni, kinek mi tetszik: a sikkes csövek, cakkos szálak, csavart zsinórok, a puha gombolyagok, vagy éppen a csíkos lamellák, a laza és a szigorú kötegek.

A bemutatott TEM-képek zömét itt publikáltuk:

[10.1002/advs.202522269](https://doi.org/10.1002/advs.202522269), [10.1039/D4CP04561K](https://doi.org/10.1039/D4CP04561K), [10.1002/agt2.70282](https://doi.org/10.1002/agt2.70282)

Várjuk a 2025/2026-ban 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 tézisfüzet, 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/ContentById/900>) betartásával, az újságban korábban közölt összefoglalókat mintául véve kérjük megírni, a **referencia lista formátuma a FEBS Journal által alkalmazott stílust kövesse**, és kérünk szépen **angol nyelvű címet, absztraktot, és szintén angol nyelvű kulcsszavakat (4-6)** is a magyar nyelvű összefoglalóhoz.

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

„Áttekintő közlemények az MBKE tagjainak tollából” című rovat felhívása

Sarkadi Balázs
rovatvezető

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

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

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



Áttekintő közlemények az MBKE tagjainak tollából

- [1] **János András Mótyán, Mária Golda, Mohamed Mahdi, Nashaat T. Nashes, John M. Louis & József Tózsér: Molecular mechanisms of protease precursor autoprocessing of RNA viruses: a comprehensive review.** Virology Journal (2026) Vol 23, article number 96.
DOI:10.1186/s12985-026-03119-z
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12985-026-03119-z>
- [2] **Mohamed Mahdi, Irene Wanjiru Kiariel, János András Mótyán, Gyula Hoffka, Aya Shama Al-Muffti, Attila Tóth, József Tózsér: Receptor Binding for the Entry Mechanisms of SARS-CoV-2: Insights from the Original Strain and Emerging Variants.** Viruses (2025) 17(5):691.
DOI:10.3390/v17050691
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12115909/>
<https://www.mdpi.com/1999-4915/17/5/691>
- [3] **Attila Csikász-Nagy, Erzsébet Fichó, Santiágó Noto, István Reguly: Computational tools to predict context-specific protein complexes.** Current Opinion in Structural Biology (2024) 88:102883
DOI:10.1016/j.sbi.2024.102883
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959440X24001106>
- [4] **Ferenc Orosz: The role of Tubulin Polymerization-Promoting Protein2 (TPPP2) in Spermatogenesis: A Narrative Review.** International Journal of Molecular Sciences (2024) 25(13):7017
DOI:10.3390/ijms25137017
<https://doi.org/10.3390/ijms25137017>

Szerkesztőségi megjegyzés: a főszerkesztő elnézést kér Orosz Ferencről és Csikász-Nagy Attilától, amiért ez a két kiváló közlemény véletlenül kimaradt a korábbi számokból.

Molecular mechanisms of protease precursor autoprocessing of RNA viruses: a comprehensive review

Received: 20 November 2025

Accepted: 19 February 2026

Published online: 04 March 2026

Cite this article as: Mótyán J.A., Golda M., Mahdi M. *et al.* Molecular mechanisms of protease precursor autoprocessing of RNA viruses: a comprehensive review. *Virol J* (2026). <https://doi.org/10.1186/s12985-026-03119-z>

János András Mótyán, Mária Golda, Mohamed Mahdi, Nashaat T. Nashed, John M. Louis & József Tózsér

We are providing an unedited version of this manuscript to give early access to its findings. Before final publication, the manuscript will undergo further editing. Please note there may be errors present which affect the content, and all legal disclaimers apply.

If this paper is publishing under a Transparent Peer Review model then Peer Review reports will publish with the final article.

Review

Receptor Binding for the Entry Mechanisms of SARS-CoV-2: Insights from the Original Strain and Emerging Variants

Mohamed Mahdi ^{1,2,*}, Irene Wanjiru Kiarie ^{1,3}, János András Mótyán ¹, Gyula Hoffka ^{1,4},
Aya Shamal Al-Muffti ^{1,3}, Attila Tóth ⁵ and József Tőzsér ^{1,*}

- ¹ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, 4032 Debrecen, Hungary; kiarie.irene@med.unideb.hu (I.W.K.); motyan.janos@med.unideb.hu (J.A.M.); hoffka.gyula@med.unideb.hu (G.H.); aya.muffti@med.unideb.hu (A.S.A.-M.)
² Department of Infectology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, 4031 Debrecen, Hungary
³ Doctoral School of Molecular Cellular and Immune Biology, University of Debrecen, 4032 Debrecen, Hungary
⁴ Department of Chemistry, Lund University, Box 124, 221 00 Lund, Sweden
⁵ Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, 4032 Debrecen, Hungary; atitoth@med.unideb.hu
* Correspondence: mohamed@med.unideb.hu (M.M.); tozser@med.unideb.hu (J.T.)

Abstract: Since its emergence in late 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has continuously evolved, giving rise to multiple variants that have significantly altered the trajectory of the COVID-19 pandemic. These variants have resulted in multiple waves of the pandemic, exhibiting characteristic mutations in the spike (S) protein that may have affected receptor interaction, tissue tropism, and cell entry mechanisms. While the virus was shown to primarily utilize the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor and host proteases such as transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) for entry into host cells, alterations in the S protein have resulted in changes to receptor binding affinity and use of alternative receptors, potentially expanding the virus's ability to infect different cell types or tissues, contributing to shifts in clinical presentation. These changes have been linked to variations in disease severity, the emergence of new clinical manifestations, and altered transmission dynamics. In this paper, we overview the evolving receptor utilization strategies of SARS-CoV-2, focusing on how mutations in the S protein may have influenced viral entry mechanisms and clinical outcomes across the ongoing pandemic waves.

Keywords: coronaviruses; SARS-CoV-2; viral entry; receptor utilization; COVID-19



Academic Editor: Qibin Geng

Received: 3 April 2025

Revised: 3 May 2025

Accepted: 8 May 2025

Published: 10 May 2025

Citation: Mahdi, M.; Kiarie, I.W.; Mótyán, J.A.; Hoffka, G.; Al-Muffti, A.S.; Tóth, A.; Tőzsér, J. Receptor Binding for the Entry Mechanisms of SARS-CoV-2: Insights from the Original Strain and Emerging Variants. *Viruses* **2025**, *17*, 691. <https://doi.org/10.3390/v17050691>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Coronaviruses (CoVs) represent a family of RNA viruses that affect humans and a broad range of animal species, inducing a spectrum of diseases ranging from mild respiratory infections to severe life-threatening conditions [1]. Over the years, CoVs have undergone significant evolutionary adaptations, enhancing their infectivity and transmissibility. They have been responsible for multiple significant outbreaks in the last two decades, notably, severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2002–2003, Middle East respiratory syndrome (MERS) in 2012, porcine epidemic diarrhea coronavirus (PEDV) outbreak in 2013, and recently, the coronavirus disease of 2019 (COVID-19) pandemic [2]. Given their high reproduction rates and accelerated evolutionary trends, these viruses are capable of crossing species barriers and pose a significant public health burden due to their frequent zoonotic transmission.



Computational tools to predict context-specific protein complexes

Attila Csikász-Nagy^{1,2}, Erzsébet Fichó¹, Santiago Noto^{1,3} and István Reguly^{1,2}

Abstract

Interactions between thousands of proteins define cells' protein–protein interaction (PPI) network. Some of these interactions lead to the formation of protein complexes. It is challenging to identify a protein complex in a haystack of protein–protein interactions, and it is even more difficult to predict all protein complexes of the complexome. Simulations and machine learning approaches try to crack these problems by looking at the PPI network or predicted protein structures. Clustering of PPI networks led to the first protein complex predictions, while most recently, atomistic models of protein complexes and deep-learning-based structure prediction methods have also emerged. The simulation of PPI level interactions even enables the quantitative prediction of protein complexes. These methods, the required data sources, and their potential future developments are discussed in this review.

Addresses

¹ Cytocast Hungary Kft, Budapest, Hungary

² Faculty of Information Technology and Bionics, Pázmány Péter Catholic University, Budapest, Hungary

³ Escola de Matemática Aplicada, Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro, Brazil

Corresponding author: Csikász-Nagy, Attila (csikasz-nagy.attila@itk.ppke.hu)

Current Opinion in Structural Biology 2024, 88:102883

This review comes from a themed issue on **New Concepts in Drug Discovery (2024)**

Edited by **Andrea Cavalli** and **Alessio Ciulli**

For a complete overview see the [Issue](#) and the [Editorial](#)

Available online xxx

<https://doi.org/10.1016/j.sbi.2024.102883>

0959-440X/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Proteins rarely have catalytic activities on their own. They form complexes to perform their biological functions [1,2]. Protein–protein interactions can lead to stable protein complexes, while enzymatic interactions

can last for short times, thus making them more challenging to detect. Several experimental methods have been developed to identify protein–protein interactions (PPIs) and constituting proteins of protein complexes [3]. Protein complexes can be identified by MS Tap-tag, but that gives info only on the proteins that appear together in a larger complex, it is unclear which protein binds to which. Pairwise interactions can be detected by yeast two-hybrid [4], surface plasmon resonance, bio-film/bilayer interference, microcalorimetry, pull-down assays, and structure analysis methods like NMR spectroscopy. These methods require purified proteins, which limit their capabilities. In-vivo interaction detections can be performed under a microscope by duo-link proximity ligation assay, immunofluorescence detection, or FRET. Combining these essays has dramatically increased our knowledge and filled several databases. Although we can produce more and more data on protein interactions, we still need to rely on computational tools to get a more thorough picture of protein complexes [5].

Interactions between proteins with known structures can be predicted by molecular docking simulations, and with the appearance of deep learning algorithms to predict 3D structures from amino acid sequences, a new wave of techniques emerged to predict which proteins are present in a protein complex [6]. Machine learning algorithms are also used to find dense regions of protein–protein interaction networks, originally built based on experimental data described above [7]. Various clustering methods can identify protein complexes in these networks, and more sophisticated versions can even distinguish between core complexes and modules that can move between complexes [8]. Large-scale rule-based simulations of protein–protein interactions with minimal structural information can also predict protein complex compositions and, in this case, the abundance and alternative forms of complexes [9]. The final goal of all these prediction methods is to understand how the biological functions of cells are achieved through the interaction of proteins. Once we gain this knowledge, the next step is to reveal how these interactions are perturbed upon disease conditions (including mutations) and how drugs affect protein complex functions by perturbing their compositions and abundances.



Review

The Role of Tubulin Polymerization-Promoting Protein2 (TPPP2) in Spermatogenesis: A Narrative Review

Ferenc Orosz 

Institute of Molecular Life Sciences, Research Centre for Natural Sciences, HUN-REN, 1117 Budapest, Hungary; orosz.ferenc@ttk.hu

Abstract: Tubulin polymerization-promoting protein2 (TPPP2) is one of the three paralogs of mammalian TPPP proteins. Its possible role in spermatogenesis is described in this narrative review. TPPP2 is expressed specifically in the male reproductive system, mainly in testes and sperm, and also in the epididymis. In testes, TPPP2 is exclusively expressed in elongating spermatids; in the epididymis, it is located in the middle piece of the sperm tail. TPPP2 is involved in spermiogenesis, in steps which are determinative for the formation and morphology of spermatids. The inhibition of TPPP2 decreases sperm motility (the curvilinear velocity of sperms), probably due to influencing mitochondrial energy production since TPPP2 knockout mice possess an impaired mitochondrial structure. There are data on the role of TPPP2 in various mammalian species: human, mouse, swine, and various ruminants; there is a significant homology among TPPP2s from different species. Experiments with *Tppp2*^{−/−}-mice show that the absence of TPPP2 results in decreased sperm count and serious dysfunction of sperm, including decreased motility; however, the in vitro capacitation and acrosome reaction are not influenced. The symptoms show that *Tppp2*^{−/−}-mice may be considered as a model for oligoasthenozoospermia.

Keywords: epididymis; flagellum; infertility; oligoasthenozoospermia; sperm; spermatozoa; spermiogenesis; testis



Citation: Orosz, F. The Role of Tubulin Polymerization-Promoting Protein2 (TPPP2) in Spermatogenesis: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 7017. <https://doi.org/10.3390/ijms25137017>

Academic Editor: Manuel Álvarez-Rodríguez

Received: 27 May 2024

Revised: 22 June 2024

Accepted: 25 June 2024

Published: 27 June 2024



Copyright: © 2024 by the author. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The aim of this narrative review is to describe the possible role of the tubulin polymerization-promoting protein2 (TPPP2) in spermatogenesis. Based on its specific occurrence (male genitalia-cf. Section 3), it is a rational assumption that this protein may have some role in this complex process. The PubMed database was searched using TPPP2 as query for publications. Fourteen papers were found and retrieved (Accessed 2 May 2024), ten of which were relevant to spermatogenesis and/or the male reproductive system. These are references [1–10] (Table 1). The other articles were mostly the author's evolutionary and phylogenetic works.

Table 1. Articles/research discussed in the review.

Paper	Year	Species	Source/Object	Main Findings and Effects
Liu [1]	2013	human	testis, sperm	
Martins [2]	2013	sheep	seminal plasma	
Aslam [3]	2019	buffalo	sperm	TPPP2 is overexpressed 2.2x in low fertility sperm
Zhu [8]	2019	human, mice	sperm, testis, epididymis	sperm counts and motility of KO mice are lower; inhibition of TPPP2 decreased in vitro fertilization rate; mitochondrial dysfunction

Egy CRISPR-nukleáz off-target-aktivitásának minimalizálása

Csoma Balázs¹, Welker Ervin^{1,2}

¹HUN-REN TTK, Élettudományi Intézet

²HUN-REN SZBK, Biokémiai Intézet

Eliminating the Off-Target Activity of a CRISPR Nuclease

Összefoglalás

A CRISPR rendszerek felfedezése és génedítálásra történő hasznosítása az elmúlt évtizedben forradalmasította nemcsak a DNS-manipuláció technológiáját, de számos rokon tudományterületet [1-3]. Hiszen ezzel gyakorlatilag bármilyen élő szervezet genetikai állományában képesek vagyunk célzott módosításokat végrehajtani. Bár a CRISPR-Cas genetikai ollók nagy pontosságot nyújtanak, ez a precizitás azonban nem teljeskörű, hiszen számos típusú nem-kívánt mutáció is történhet párhuzamosan a célzott módosítással. Ezeknek egy része a nukleázok úgynevezett off-target hatásából származik, amikor is a módosítás nemcsak a célzott, de más ahhoz nagyon hasonló szekvencián vagy szekvenciákon is megtörténik. Ennek az off-target hatásnak a mérséklésére, avagy egyenesen megszüntetésére irányuló erőfeszítésekről, köztük a saját ilyen irányú kutatásainkról [4-7] írtuk ezt a cikket.

Kulcsszavak: Génedítálás, off-target, CRISPR, SpCas9

Summary

The discovery of CRISPR systems and their adaptation for genome editing have revolutionized not only DNA manipulation technologies but also numerous related fields of science over the past decade [1-3]. These tools enable targeted genetic modifications in virtually any living organism. Although CRISPR-Cas nucleases provide a high degree of precision, this precision is not absolute, as several types of unintended mutations may occur alongside the desired genetic alteration. Some of these unwanted events arise from the so-called off-target activity of the nucleases, whereby editing takes place not only at the intended target site but also at one or more highly similar genomic sequences. This article reviews the efforts aimed at reducing—or ideally eliminating—such off-target effects, including our own contributions to this field [4-7].

Keywords: Gene editing, off-target, CRISPR, SpCas9

A génedítálás alapvetően a sejtek DNS javító rendszereit próbálja kihasználni. A genom célzott helyén hozunk létre sérülést és ezáltal manipuláljuk a sejtek javítórendszerét, hogy a sejtpopuláció egy részében az a változtatás jöjjön létre, amelyet kívánunk. Ezt követően az alkalmazás céljától és természetétől függően azonosítjuk, szeparáljuk azokat a sejteket, amelyekben a kívánt módosítás, és csakis a kívánt módosítás történik meg. A CRISPR rendszer felfedezése olyan eszközöket adott a kezünkbe, amelyekkel ez a helyspecifikus sérülés a genomban könnyűszerrel létrehozható. Ezek az úgynevezett CRISPR nukleázok, melyek képesek a DNS vagy ritkább esetben az RNS láncát, egy adott pozícióban megsemmisíteni. A CRISPR-nukleázok legnagyobb előnye, hogy egy kis RNS szekvencia definiálja a felismerőhelyüket, ennek a megváltoztatásával pedig egyszerűen lehet őket új szekvenciák vágására programozni. A leggyakrabban használt nukleáz, a *Streptococcus pyogenes*-ből izolált SpCas9 esetében figyelték meg, hogy bár számos szekvenciát képes célozni és megsemmisíteni tökéletes pontossággal, azonban nagyon sok más szekvencia esetén a célzott szakaszra csupán csak hasonlító, akár 5 nukleotiddal – vagyis a felismerő hely negyedével - eltérő szekvenciákat is képes hasítani. Ezek, az adott célszekvencián felül megvágott szakaszok a kívánt módosítás off-targetei.

Az off-targetek detektálására számos módszert fejlesztettek, amit például itt tekintettek át

[8,9]. De nem csak detektálni, hanem megelőzni is fontos, hiszen ez további nem-kívánt módosításokhoz vezet a genomban. A következőkben erre mutatunk be röviden néhány stratégiát.

Az off-target hatást próbálták csökkenteni a nukleáz nikáz variánsának használatával, amely csupán a DNS egyik szálát hasítja, így a közvetlen kettősszáltörés helyett egyszálú töréseket (úgynevezett nickeket) hoz létre. Ha a DNS mindkét szálát körülbelül 100 nukleotid távolságon belül hasítják (nickelik), akkor a DNS ketté tud esni ezen a szakaszon, máskülönben az izolált nickeket a sejt könnyen kijavítja. Így két célszekvencia együttes jelenléte szükséges a nukleázhasításhoz hasonló kettősszáltörés létrehozásához [10, 11].

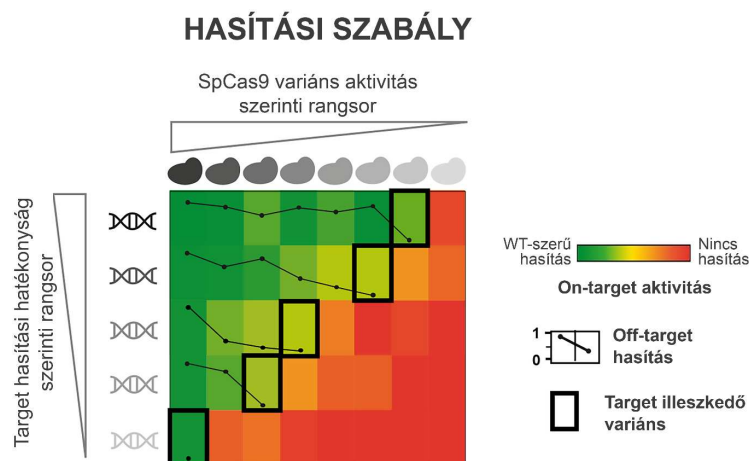
Másik megközelítésben arra az elképzelésre alapoznak, hogy a célszekvenciát hatékonyabban, gyorsabban vágja a nukleáz, mint az off-targetet. Ha az elérhető célszekvenciákat már módosította a nukleáz, akkor az ezután fennmaradó további nukleázaktivitás csak az off-target hasításokat tudja növelni, és így a specificitást csökkenti. Ezért a hasítási reakció paraméterei között próbálnak egy olyan ablakot találni, ahol a kétféle kimenetele a nukleáz működésének - vagyis a célzott on-target és a nem kívánatos off-target aktivitás - a legjobban különbözik. Ezt meg lehet valósítani a nukleáz mennyiségének vagy az editálás idejének a csökkentésével/optimalizálásával. Továbbá a nukleáz aktivitása limitálható az RNS célzó szekvenciájának, az úgynevezett spacernek néhány nukleotidos rövidítésével [12], avagy éppen a meghosszabbításával [5, 13]. Illetve egy másik megközelítésben a spacerbe nukleotid-analógokat építenek be, ami szintén sokszor jár a specificitás növelésével.

Tulajdonképpen ide tartoznak azok a fehérjeszekvenciában létrehozott mutációk is, amelyek megnövelik a nukleáz pontosságát (high-fidelity vagy increased-fidelity variánsok). Ezek készülhettek „rational design”-nal, mint az SpCas9-HF1 [14], enhanced-SpCas9 [15], Hypa-SpCas9 [16] vagy fehérje evolúció, illetve szelekciós rendszer segítségével, mint például az evo-Cas9 [17], sniper [18] vagy HiFi [19] variánsok. Függetlenül az elkészülésük módjától, illetve attól, hogy a mutációk a fehérje-nukleinsav komplex mely részeinek a kölcsönhatását változtatják meg, a mutációk úgy tűnik azonos mechanizmussal növelik a nukleáz pontosságát [4]. Ennek megfelelően a különböző eredetű mutációk kombinálhatóak, és hatásuk összeadódni látszik. Így készültek további olyan variánsok, mint a HeF-SpCas9 vagy a Blackjack sorozat, amelyeket korábbi increased-fidelity mutációk kombinálásával hoztak létre [4,5,7].

A variánsok jelentős része azzal a szándékkal jött létre, hogy olyan nukleáz variánst találjanak, amely a célszekvenciát változatlan aktivitással vágja, míg az off-target szekvenciákat egyáltalán nem képes hasítani. . A gyakorlatban azonban ezek a variánsok – a többi off-target-csökkentő módszerhez hasonlóan – számos célszekvencia esetében ugyan valóban megszüntették az off-target hasítást, más célhelyeken továbbra is jelentős off-target hatással vagy éppen csökkent aktivitással vágnak. Ez utóbbi lehet olyan mértékű is akár, hogy gyakorlatilag egyáltalán nem képes a célzott szekvenciát sem hasítani.

Mindezt a célszekvenciák különböző mértékű vághatósága (hasíthatósága) okozza. Ha a megnövelt pontosságú variánsokat sorba rendezzük csökkenő aktivitásuk, és így növekvő pontosságuk szerint, a célszekvenciáknak ez a vághatósági tulajdonsága látványosan megmutatkozik. Talán a legegyszerűbben a *hasítási szabállyal* tudjuk ezt összefoglalni: ha egy

nukleázvariáns képes hasítani egy targetet, akkor azt minden nála nagyobb aktivitású variáns is vágni fogja. Ezért az off-target-mentes hasításhoz minden célszekvencia esetében meg kell keresni a legkisebb aktivitású variánst a sorozatban, amelyik még éppen hatékonyan vágja azt. Minthogy a mismatch-ek jelenléte általánosan nehezebbé teszi a hasítást, ezzel a célszekvenciához-illeszkedő (target-matched) nukleáz variánssal az off-targetek már nem lesznek vághatóak. Az ábra a hasítási szabályt illusztrálja:



1. ábra. A hasítási szabály. A téglalapok egy adott nukleáz (oszlopok tetején) on-target szerkesztési aktivitását mutatják egy adott célhelyen (a sorok elején). A „könnyen hasítható” célhelyeket a legtöbb variáns nagy hatékonysággal szerkeszti (többségében zöld téglalapokat tartalmazó sorok). Ezeknél azonban csak a legkisebb aktivitású, de még megfelelő on-target-aktivitást mutató variáns (vastag kerettel jelölve) teszi lehetővé az off-target-mentes szerkesztést. Ezzel szemben a „nehezen hasítható” célhelyeket az alacsony aktivitású variánsok már nem képesek hatékonyan szerkeszteni (többségében piros téglalapokat tartalmazó sorok). Ugyanakkor a nagyobb aktivitású nukleázok közül a leggyengébb, de még aktív variáns ennél a célhelytípusnál is képes lehet off-target-mentes szerkesztést biztosítani.

Az általunk összerakott CRISPRcize kit (elérhető az Addgene-nél) tartalmazza azt a 17 variánst, amely valamelyikével gyakorlatilag a legtöbb célszekvencia off-target-hasítás mentesen targetálható.

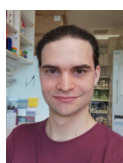
Az off-target-mentességet itt a szakirodalomban használt módon értjük: vagyis az általánosan használt kísérletes körülmények között Guide-seq-kel [20] és megerősítő amplikonszekvenálással nem detektálható off-target hasítás. Természetesen tökéletes off-targetmentesség a valóságban nincsen, ez mindig a detektálási érzékenység kérdése. Sose lehet tudni, hogy ha még egyszer annyi sejten végeznénk az editálást, vagy ha egy még érzékenyebb detektálási módszert sikerül kifejleszteni, akkor az eddig off-target mentesnek tűnő eljárás nem eredményez-e egy korábban nem mérhető off-targetet.

Egyelőre sajnos nem tudjuk előre megmondani, hogy egy adott célszekvenciához melyik variáns fog illeszkedni legjobban, ehhez csak kísérletesen, az on-target aktivitások vizsgálatával tudunk eljutni. Stratégiát a targethez illeszkedő variánsok megtalálására anélkül, hogy az összes variánst meg kelljen vizsgálni a CRISPRcize kit leírásában és a Kulcsár és szerzőtársai 2023-ban megjelent közleményében [7] mutatunk. Jelenleg egy olyan predikciós módszer létrehozásán dolgozunk, amellyel kísérletek nélkül is le tudjuk szűkíteni minden célszekvencia esetében a szóba jövő lehetséges variánsok számát.

Irodalomjegyzék

- [1] Wang JY & Doudna JA (2023) CRISPR technology: A decade of genome editing is only the beginning. *Science* **379**, eadd8643.

- [2] Pacesa M, Pelea O & Jinek M (2024) Past, present, and future of CRISPR genome editing technologies. *Cell* **187**, 1076–1100.
- [3] Zhu H, Li C & Gao C (2020) Applications of CRISPR–Cas in agriculture and plant biotechnology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **21**, 661–677.
- [4] Kulcsár PI, Tálas A, Huszár K, Ligeti Z, Tóth E, Weinhardt N, Fodor E & Welker E (2017) Crossing enhanced and high fidelity SpCas9 nucleases to optimize specificity and cleavage. *Genome Biology* **18**, 190.
- [5] Kulcsár PI, Tálas A, Tóth E, Nyeste A, Ligeti Z, Welker Z & Welker E (2020) Blackjack mutations improve the on-target activities of increased fidelity variants of SpCas9 with 5'G-extended sgRNAs. *Nature Communications* **11**, 1223.
- [6] Kulcsár PI, Tálas A, Ligeti Z, Krausz SL & Welker E (2022) SuperFi-Cas9 exhibits remarkable fidelity but severely reduced activity yet works effectively with ABE8e. *Nature Communications* **13**, 6858.
- [7] Kulcsár PI, Tálas A, Ligeti Z, Tóth E, Rakvács Z, Bartos Z, Krausz SL, Welker Á, Végi VL, Huszár K & Welker E (2023) A cleavage rule for selection of increased-fidelity SpCas9 variants with high efficiency and no detectable off-targets. *Nature Communications* **14**, 5746.
- [8] Guo C, Ma X, Gao F & Guo Y (2023) Off-target effects in CRISPR/Cas9 gene editing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **11**, 1143157.
- [9] Kalter N, Fuster-García C, Silva A, Ronco-Díaz V, Roncelli S, Turchiano G, Gorodkin J, Cathomen T, Benabdellah K, Lee C & Hendel A (2025) Off-target effects in CRISPR-Cas genome editing for human therapeutics: Progress and challenges. *Molecular Therapy — Nucleic Acids* **36**, 102636.
- [10] Ran FA, Hsu PD, Lin C-Y, Gootenberg JS, Konermann S, Trevino AE, Scott DA, Inoue A, Matoba S, Zhang Y & Zhang F (2013) Double nicking by RNA-Guided CRISPR CAS9 for enhanced genome editing specificity. *Cell* **154**, 1380–1389.
- [11] Mali P, Aach J, Stranges PB, Esvelt KM, Moosburner M, Kosuri S, Yang L & Church GM (2013) CAS9 transcriptional activators for target specificity screening and paired nickases for cooperative genome engineering. *Nature Biotechnology* **31**, 833–838.
- [12] Fu Y, Sander JD, Reyon D, Cascio VM & Joung JK (2014) Improving CRISPR-Cas nuclease specificity using truncated guide RNAs. *Nature Biotechnology* **32**, 279–284.
- [13] Kocak DD, Josephs EA, Bhandarkar V, Adkar SS, Kwon JB & Gersbach CA (2019) Increasing the specificity of CRISPR systems with engineered RNA secondary structures. *Nature Biotechnology* **37**, 657–666.
- [14] Kleinstiver BP, Pattanayak V, Prew MS, Tsai SQ, Nguyen NT, Zheng Z & Joung JK (2016) High-fidelity CRISPR–Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects. *Nature* **529**, 490–495.
- [15] Slaymaker IM, Gao L, Zetsche B, Scott DA, Yan WX & Zhang F (2015) Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity. *Science* **351**, 84–88.
- [16] Ikeda A, Fujii W, Sugiura K & Naito K (2019) High-fidelity endonuclease variant HypaCas9 facilitates accurate allele-specific gene modification in mouse zygotes. *Communications Biology* **2**, 371.
- [17] Casini A, Olivieri M, Petris G, Montagna C, Reginato G, Maule G, Lorenzin F, Prandi D, Romanel A, Demichelis F, Inga A & Cereseto A (2018) A highly specific SpCas9 variant is identified by in vivo screening in yeast. *Nature Biotechnology* **36**, 265–271.
- [18] Lee JK, Jeong E, Lee J, Jung M, Shin E, Kim Y-H, Lee K, Jung I, Kim D, Kim S & Kim J-S (2018) Directed evolution of CRISPR-Cas9 to increase its specificity. *Nature Communications* **9**, 3048.
- [19] Vakulskas CA, Dever DP, Rettig GR, Turk R, Jacobi AM, Collingwood MA, Bode NM, McNeill MS, Yan S, Camarena J, Lee CM, Park SH, Wiebking V, Bak RO, Gomez-Ospina N, Pavel-Dinu M, Sun W, Bao G, Porteus MH & Behlke MA (2018) A high-fidelity Cas9 mutant delivered as a ribonucleoprotein complex enables efficient gene editing in human hematopoietic stem and progenitor cells. *Nature Medicine* **24**, 1216–1224.
- [20] Tsai SQ, Zheng Z, Nguyen NT, Liebers M, Topkar VV, Thapar V, Wyvekens N, Khayter C, Iafrate AJ, Le LP, Aryee MJ & Joung JK (2014) GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-target cleavage by CRISPR-Cas nucleases. *Nature Biotechnology* **33**, 187–197.

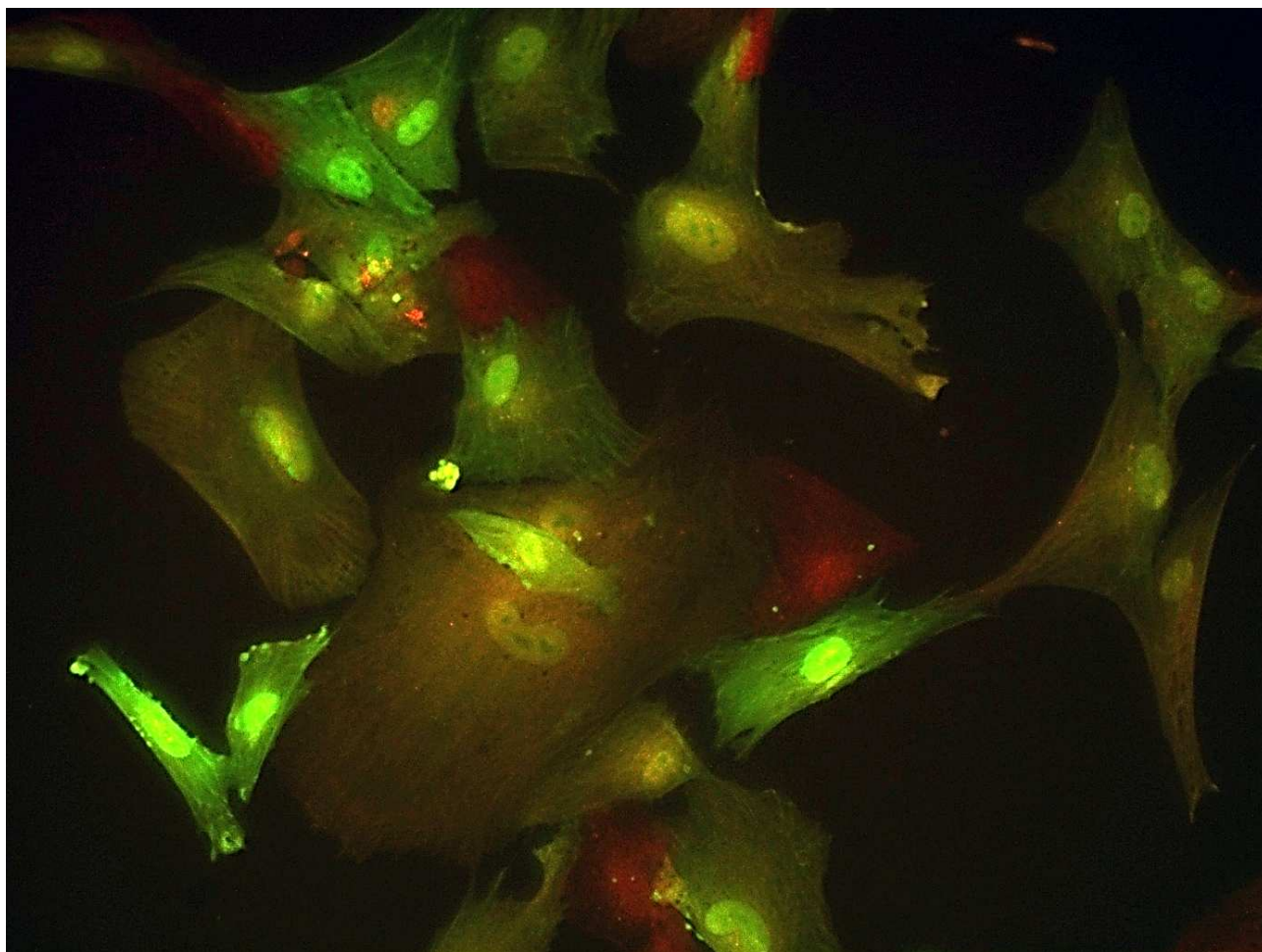


Csoma Balázs BSc diplomamunkáját a prime editing CRISPR alapú genomszerkesztési technikáról írta. 2021 óta dolgozik a HUN-REN TTK CRISPR laboratóriumában Welker Ervin témavezetése alatt, ahol is elsődlegesen a prime editing RNS-alapú hatékonyságnövelésével foglalkozik. Szabadidejében pedig a Nemzetközi Kémiai Torna (ICHTo) magyarországi főszervezőjeként segíti a középiskolás diákok felkészülését a versenyre.



Welker Ervin doktori dolgozatát Sarkadi Balázs és Váradi András vezetésével a human multidrogrezisztencia fehérje szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálatából írta 1997-ben. Ezt követően 7 évet töltött a Cornell egyetemen Harold Scheraga laborjában, ahol a diszulfid-hidakat tartalmazó fehérjék feltekeredését vizsgálta. Jelenleg a CRISPR rendszerek hatásmechanizmusát vizsgálja és géndítelő módszerek hatékonyságát és specifitását próbálja növelni kutatócsoportjával a HUN-REN TTK és SZBK intézeteiben.

Bemutatkozik a kötőszövőszöveti őssejt (MSC)



Készült: 200x nagyítás, Olympus-IX 51mikroszkóp

Festés: Anti-osteopontin ellenanyaggal (R&D, MAB1433; GAM: IgG_{2b} A555 (piros))

Készítette: Szigeti Anna

Témavezető: Német Katalin (HUN-REN TTK, MÉI és Creative Cell Kft)

A **kötőszöveti ő- és stromasejtek (MSCk)** fibroblaszt-szerű morfológiájú, orsóalakú sejtek. Megtalálhatóak a szervezet különböző szöveteiben, ahonnan izolálni lehet őket. *In vitro* tenyésztethetők és limitált átvitelig fenntarthatóak, addig jól vizsgálhatók. Biológiai szerepük sokrétű: különböző szabályozó anyagokat, citokineket, kemokineket, valamint vezikulákat termelnek, immunszabályozó szerepük is ismert (T-sejt osztódás és aktiválódás csökkentése). Differenciálódni képesek – klasszikus definíció szerint – porc, csont és zsír irányban. Azonosításuk sejtfelszíni markerekkel történhet. Kifejezik a CD44, CD73, CD90 és CD105 fehérjéket, de vörsejtekre jellemző antigéneket nem expresszálnak (CD34, CD45, stb.).

A mikroszkópi fotón humán zsírból izolált MSC kultúra látható, melyek konstansan fejeznek ki GFP-t. A képen kezdeti csont irányú differenciálódást mutató MSC-k láthatók. A differenciációt osteopontin (piros) expressziós szint követésével vizsgálhatjuk: a nem differenciált, tipikusan elnyúlt MSC-alakok alacsony szinten expresszálnak osteopontint, míg a csont irányban elkötelezett alakok erősen fejezik ki az osteopontint.

Élménybeszámoló az 55. Membrán-Transzport Konferenciáról

Várnai Péter

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet

Kellermayer Miklós

Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

Highlights from the 55th Membrane Transport Conference

Summary

The 55th Membrane Transport Conference was held in May, 2026 at Hotel Kapitány in Sümeg, thereby continuing a long-standing tradition as one of Hungary's leading scientific meetings dedicated to membrane biology, membrane proteins, and cellular regulatory mechanisms. Just as in previous years, the conference brought together a wide range of topics spanning multiple levels of biological organization—from the structure and function of membrane proteins to lipid-lipoprotein systems, DNA repair mechanisms, single-cell analytical approaches, reactive oxygen species, and pathogen-membrane interactions. Beyond providing a high-level scientific forum for presenting and discussing current research, the event fostered an inspiring and collaborative atmosphere that encouraged professional exchange and strengthened scientific networks among participants.

2026 májusában immár 55. alkalommal került megrendezésre a membránokkal, membránfehérjékkel és sejtszintű szabályozási folyamatokkal foglalkozó kutatóközösség egyik legfontosabb hazai tudományos rendezvénye, a Membrán-Transzport Konferencia, a sümegi Hotel Kapitányban.



A plenáris előadások kezdete. (Fotó: Remedicon Kft.)

A konferencia idén is széles tudományos spektrumot ölelt fel, követve a biológiai hierarchia logikáját: a membránfehérjék szerkezetének és működésének vizsgálatától kezdve a lipid-lipoprotein rendszereken, DNS-javítási folyamatokon és egysejtes analitikai módszereken át egészen a reaktív oxigén származékok, valamint a patogén–membrán kölcsönhatások kutatásáig.

A konferencia ünnepélyes megnyitóját követően került sor a nagy hagyományokkal rendelkező Romhányi György Díj átadására, majd a díjazott előadására. Ezt követően adták át a Kovács Tibor Díjakat is, ahol a kitüntetett fiatal kutatók mutathatták be munkájukat. Az első nap programját a Medikus Zenekar koncertje és a kiállítók bemutatkozása színesítette.



Török Zsolt átveszi a Romhányi György Díj oklevelét. (Fotó: Remedicon Kft.)

A tudományos program hat tematikus szekcióban zajlott. Az első szekció a membránfehérjék szerkezetével és funkciójával foglalkozott, ahol többek között a melanoma célzott fotoablációjáról, a receptorjelátvitel új mechanizmusairól, valamint a TRPM2 variánsok biofizikai karakterizálásáról hallhattak előadásokat a résztvevők. A második szekció középpontjában a

lipid-lipoprotein rendszerek álltak, kiemelt figyelmet kapott az extracelluláris vezikulák és lipoproteinek kölcsönhatása, valamint a membránok szerkezeti sajátosságainak vizsgálata.

A konferencia második napján a DNS-javítási mechanizmusokkal foglalkozó szekcióban a genomstabilitás fenntartásának molekuláris hátteréről, az APOBEC-mediált mutagenézisről, valamint a BRCA1 fehérje szerepéről hangzottak el előadások. Ezt követően az egysejtes technológiákat bemutató szekcióban daganatbiológiai és epigenetikai kutatások kerültek előtérbe, külön hangsúlyt fektetve a manapság egyre inkább előtérbe kerülő „single-cell” analitika modern alkalmazásaira.



Gálavacsora a Hotel Kapitányban. (Fotó: Remedicon Kft.)

A délutáni programban a reaktív oxigén származékokkal kapcsolatos kutatások kaptak helyet. Az előadások az oxidatív stressz szerepét vizsgálták többek között daganatos folyamatokban, extracelluláris szabályozásban és mitokondriális működésben. A nap zárásaként a patogén-membrán kölcsönhatásokat tárgyaló szekcióban baktériumok, vírusok és gombák membránadaptációs mechanizmusairól, valamint az antibiotikum-rezisztencia kialakulásáról hallhattak a résztvevők.

A konferencián idén is kiemelt szerepet kaptak a fiatal kutatók. A két poszterszekció során számos fiatal kutató mutathatta be eredményeit, amelyek közül a legjobb pályamunkák szerzői

pénteken, a Fiatalok Fórumán előadás formájában is ismertethették kutatásaikat. A zárónapon emellett a transzlációs medicina és a patológiai modellek témakörében hangzottak el előadások, többek között a membránfehérjék személyre szabott terápiás alkalmazásairól, valamint az enterális idegrendszer regenerációját célzó új megközelítésekről.

A tudományos programok mellett a konferencia közösségi eseményekben is gazdag volt. A résztvevők tárlatvezetésen és orgonakoncerten vehettek részt, majd a hagyományos borkóstoló és gálavacsora biztosított lehetőséget kötetlen szakmai beszélgetésekre és kapcsolatépítésre. A jó hangulatról az esti zenés programok és a közös vacsorák gondoskodtak.

A konferencia ismét bizonyította, hogy a Membrán-Transzport Konferencia a hazai biokémiai, biofizikai, sejtbiológiai és élettudományi kutatóközösség egyik fontos találkozóhelye, amely egyszerre biztosít magas színvonalú tudományos fórumot és inspiráló közösségi élményt a résztvevők számára.

2026. évi Straub-Napok a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpontban

Nagy-Demcsák Anett

HUN-REN SZBK

Straub Days 2026 at the HUN-REN Biological Research Centre, Szeged

Summary

On May 21–22, 2026, the HUN-REN Biological Research Centre, Szeged hosted the long-standing Straub Days. This year, the event was held as an international conference, welcoming members of the scientific community from both Hungary and abroad. Consistent with tradition, the event opened with the Director General and the Finance Director reviewing the institution's achievements, current challenges, and future plans. Additionally, the "Qualitas Biologica" Foundation presented awards for "High-Quality Scientific Publications" and "High-Quality Ph.D. Theses." The scientific program included 20 presentations across five sessions, each chaired by institute directors. The agenda featured seven invited lectures from distinguished international researchers, including Luíza Santa Brígida de Barros Góes (Brazil), Filippo Piccinini and Roberto Di Leonardo (Italy), Kashif Mohd Shaikh (Sweden), Dea Sladé (Austria), Agnes Bánréti (France), and Enrique Lopez-Juez (United Kingdom). Once again, this two-day event underscored the importance of Straub Days in promoting research excellence, fostering scientific dialogue, and strengthening collaborations across the research community.

Május vége sokaknak a Szeged Napja Ünnepségsorozatot, a borfesztivált és a Hídivásárt juttatja eszébe. Ugyanakkor ebben az időszakban kerül sor a város tudományos életének egyik kiemelkedő eseményére is: a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont (HUN-REN SZBK) „Straub-Napokra”. Az idén május 21-22-én immár nemzetközi konferenciaként megrendezve várta a tudományos élet hazai és nemzetközi képviselőit a Temesvári körúton található épületben.



Nagy Ferenc átadja Wilhelm Imola Máriának a Straub Plakettet.

A főigazgatói köszöntőt követően a rendezvény hagyományosan a főigazgató és a gazdasági igazgató beszámolójával vette kezdetét. Az intézet munkatársai átfogó képet kaphattak a kutatóközpont elmúlt évének tudományos és gazdasági eredményeiről, az aktuális kihívásokról, valamint a jövőbeni tervekről.

A beszámolókat a díjak és elismerések átadása követte. A Straub F. Brunóról elnevezett Straub Plakettet 2026-ban Wilhelm Imola Mária, a Biofizikai Intézet tudományos tanácsadója vehette át. Az elismerést a neurovaszkuláris egység agyi áttétek kialakulásában betöltött szerepének vizsgálataért ítelték oda neki. Kutatásáról készült összefoglaló a [HUN-REN SZBK](#) weboldalán olvasható.

Ezt követően került sor a Qualitas Biologica Alapítvány elismeréseinek átadására, amelyeket két kategóriában Nagy Ferenc főigazgatótól vehették át a díjazottak:

- 2025. évi „Legjobb Tudományos közlemények” - I. díját Balogh Gergő és Manczinger Máté a [Nature Communications](#)-ban megjelent publikációért
- 2025. évi „Legjobb Tudományos közlemények” - II. díját Iványi Tamás Gergely a [Nature Communications](#)-ben megjelent publikációért
- 2025. évi „Legjobb Tudományos közlemények” - III. megosztott díját Daruka Lejla, Czikkely Márton Simon, Szili Petra és Farkas Zoltán a [Nature Microbiology](#)-ban megjelent munkájukért
- 2025. évi „Legjobb Ph.D. Dolgozatok” - I. díját Ábrahám Ágnes
- 2025. évi „Legjobb Ph.D. Dolgozatok” - II. díját Pál Alexandra
- 2025. évi „Legjobb Ph.D. Dolgozatok” - III. díját Sabit, Mohamed Aslam



Ábrahám Ágnes átvette a Qualitas Biologica Alapítvány 2025. évi „Legjobb Ph.D. Dolgozatok” kategória I. Díját.

A Straub-Napok magyar nyelvű szekciója Wilhelm Imola Mária és Ábrahám Ágnes előadásával zárult. Ezt követően vette kezdetét az immár angol nyelven zajló tudományos szekció, amelyet az intézeti igazgatók vezettek. Az előző évektől eltérően az idei program nem egyetlen előre meghatározott téma köré épült fel, így az előadások szélesebb tudományos spektrumot öleltek fel. A konferencia nemzetközi szintre emelése új lehetőségeket teremtett a résztvevők számára. A kutatók nemcsak a hazai szakmai közösség tagjaival, hanem külföldi kollégáikkal is megoszthatták eredményeiket, valamint megismerhették és megvitathatták a legújabb kutatási irányokat és módszereket. A húsz tudományos előadás közül hetet meghívott külföldi előadók tartottak: Luíza Santa Brígida de Barros Góes Brazíliából, Filippo Piccinini és Roberto Di Leonardo Olaszországból, Kashif Mohd Shaikh Svédországból, Dea Slade Ausztriából, Bánréti Ágnes Franciaországból, valamint Enrique Lopez-Juez az Egyesült Királyságból. Előadásaik jelentősen hozzájárultak a rendezvény nemzetközi jellegének és szakmai rangjának erősítéséhez.

Az előadások mellett a kutatási eredmények bemutatására biztosított teret a poszterszekció is, amely idén is nagy népszerűségnek örvendett: a két nap során összesen 84 posztet állítottak ki, amelyek számos szakmai beszélgetés és eszmecsere kiindulópontjául szolgáltak.

Az esemény idén is bőséges alkalmat teremtett a szakmai kapcsolatok építésére és potenciális együttműködések megalapozására. A kétnapos rendezvény ismét bizonyította, hogy a Straub-Napok nemcsak a kutatási eredmények bemutatásának fontos fóruma, hanem a tudományos közösség összekapcsolásának is meghatározó eseménye.

Karrier Krónikák #2



A Karrier Krónikák a Biokémia folyóirat új rovata, amelyben kutatók pályafutásáról és életútjáról olvashatnak az érdeklődők. A második rész szereplője **Kovács Mihály, Stoci**, az ELTE TTK Biokémiai Tanszék tanszékvezetője, a Magyar Biokémiai Egyesület újonnan megválasztott elnöke.

Az út

Milyen módon kapcsolódsz az MBKE-hez, mikor csatlakoztál, milyen élményeid kapcsolódnak hozzá, mit köszönhetsz neki? Mit adott a közösségnek és mit kaptál tőle?



„Az MBKE-vel való kapcsolatom az egész pályafutásomat végigkísérte. Doktoranduszként, 2001-ben vettem részt először MBKE konferencián Sárospatakon, ahol rálátást nyertem a közösség széleskörű szakmai tevékenységére, és felejthetetlen, meghatározó élményeket szereztem mind az akkori „nagy szeniorokkal”, mind pedig kalandvágyó kortársaimmal folytatott interakciók során. Később a Felügyelő Bizottság tagjaként, majd főtitkárként illetve alelnökként volt alkalmam alaposan megismerni az Egyesület működését, és tevőlegesen részt venni a közösségszervező tevékenységekben. Azt kaptam és kapom a közösségtől, amire bármely MBKE-tagnak lehetősége van: elsősorban részvételt, láthatóságot, kapcsolatokat, másodsorban az Egyesület által férünk hozzá különböző támogatási formákhoz is, amelyek a pályafutásunkat egyengethetik.”

Mi volt a legjelentősebb fordulópont karrierutad során?

„Az ELTE Biokémiai Tanszékén kaptam meg a szellemi és módszertani útravalót a pályafutásomhoz. A lényegi fordulóponthoz ezután a nagyvilágban való tapasztalatszerzés, majd az itthon történő lábvetés lehetősége jelentette. Doktoranduszként a heidelbergi Max Planck Orvosi Kutatóintézetben és a Leicesteri Egyetemen, poszt doktorként pedig az USA-ban, az NIH-ben dolgozhattam. Utóbbi munkahelyemről NIH, EMBO és HHMI támogatással sikerült kutatócsoport-alapítóként hazatérnem.”

Milyen akadályokat láttál/látsz magad előtt a tudományos pályán?

„Szerencsésnek tudom magamat: semmit nem foghatok rá a „nyuszira”, a korlátokat kizárólag saját képességeim jelentik. Ez persze nem jelenti azt, hogy ne lennének nyitott és megoldáskereső a kutatótársaimat objektíven akadályozó tényezők kezelésében és javításában, ahol erre lehetőség adódik.”

Hogyan készültél fel a kutatói karrierút egyes lépcsőfokaira? Hogyan lehet tudatosan építkezni?

„A mindennapi haladás megteremtése mellett az időm, energiám jelentős részét (mondjuk, egyharmadát) mindvégig arra fordítottam és fordítom, hogy az aktuálisan következő öt év távlatait meghatározó irányokra fókuszáljak, akár szellemi-koncepcionális, akár praktikus (pl. forrásteremtési, kapacitásépítési) szempontból.”

Hogyan választod meg kutatási témádat, mennyi szabadságod van annak alakításában?

„Első szakmai választásaimat a kilencvenes években a géntechnológiai eljárások és az így megnyíló lehetőségek „menőssége”, illetve a motorfehérje-működés és energiaátalakítás titkai iránti érdeklődés határozta meg. Azóta a kapott saját kutatási eredményeink leggyakrabban váratlan, előre nem tervezett, ám jelentőségteljesnek, izgalmasnak, újszerűnek feltűnő aspektusai után vitt az „orrom”, és ez a mai napig így működik.”

A rutin (szokások)**Hogyan néz ki egy átlagos hétköznapi? Hogyan tartasz egyensúlyt a kutatás, oktatás, tudományos szerepvállalás és az adminisztratív munka között?**

„Amikor csak tehetem, a reggeleket és délelőttiakat, amikor szellemileg a legfrissebbnek érzem magam, a kutatómunkára, intellektuális elmélyülésre igyekszem fordítani. Délután és este foglalkozom a közösségi, szervezési tevékenységekkel. A hét első felében igyekszem elvégezni a határidős, köteleességszerű feladatokat, hogy lehetőleg csütörtök-péntek tájára már többet tudjak foglalkozni a nem (annyira) időkorlátos, nagyobb ívű dolgokkal. Az oktatói tevékenység mindezek mellett a maga „objektív” időrendjében alakul.”

Hogyan maradsz hatékony a napi feladatokkal? (milyen tippjeid vannak feladatkezelés, időbeosztás, priorizálás, tudásmenedzsment, napi rutin stb. témában)

„Külön időkeretben foglalkozom a feladatok rendezésével. Azután már „csak” az a dolgom, hogy mindvégig az aktuálisan, abban a pillanatban legfontosabb egyetlen feladattal foglalkozzak. Változó sikerrel igyekszem ellenállni annak a rossz rutinnak, hogy egy adott tevékenység közben már a következő elvégzendő járjon a fejemben.”

Hogyan pihensz és töltödsz fel?

„Gyakran tartok rövid szüneteket, amelyekben igyekszem gondolatilag üresnek maradni. Fontos az is, hogy a magunkfajta értelmiségi ne kizárólag a fejében éljen és ne csak az agyát használja egész nap. Bármilyen elmélyült motoros tevékenység (sport, zenélés, tánc, adott esetben a házimunka is) jól jön a frissesség fenntartásában.”

Nevez meg 3 olyan napi szokást, ami hozzásegített egy egészséges egyensúlyhoz kutatói karrier és magánélet területén!

„Precíz naptárvezetés és naplózás, a döntéseknek a „nagy kavics-kis kavics” prioritási rend alapján való meghozatala, a választási lehetőségek közötti lamentálás minimumon tartása.”

Milyen szabályrendszered van a nemet mondásra, ill. annak mérlegelésére, hogy milyen felkéréseknek (és kéréseknek) teszel eleget?

„Itt is a jövőbe mutató fókuszunk van döntő jelentősége: az adott tevékenység, erőforrás-igényének arányában, mennyire szolgálja a különböző, általam képviselt közösségek közép- és hosszú távon előre látható javát, haladását, küldetéseit?”

A jövő

Hogyan kezeled a kudarcot?



„Bármilyen visszautasítás (kéziratok, pályázatok stb.) zsigerileg rosszul esik; az segít, hogy a széles körű ilyen tapasztalatok révén pontosan ismerem már a kudarcérzés időbeli lefutását és átalakulásának folyamatát valamiféle cselekvési, előre haladási terv irányába. Siker és kudarc esetén is a következő lépés precíz kialakítása, megtétele hozhatja meg a (viszonylagos) nyugalmat.”

Melyik volt az a tudományos felfedezés (esetleg könyv vagy cikk?), ami a legnagyobb hatást tette rád illetve a gondolkodásodra? Úgy is mondhatnánk hogy mi a kedvenc tudományos felfedezésed?

„Számos ilyen létezik. Hogy egyet említsek – ami nem egyetlen felfedezés, inkább egy tágabb koncepció –, az Nick Lane biokémikus nézetrendszere az anyagcsere és energiaforgalom fizikai-kémiai korlátainak az alapvető és univerzális biológiai szerkezeti-működési formák kialakulásában betöltött szerepéről. Általánosságban hiszem, hogy az élet történeti aspektusainak szánt alaposabb figyelem a biológia és a medicina számos területén nem várt áttöréseket hozhat a jövőben.”

Milyen készségeket és hogyan kell fejleszteni ahhoz, hogy valakiből jó ÉS sikeres kutató is legyen?

„Nem mondom újat, de nem is ez a célom: a koncepcionális lényeglátás és a technikai-kivitelezési igényesség ötvözetét tartom a jó és sikeres kutatás két alappillérenek.”

Ha egyetlen dolgot mondhatnál, mit javasolnál a fiatal kutatóknak, hallgatóknak?

„Az általad megtehetőre fókuszálj – csináld azt, ami valóban és mélységében érdekel, és foglalkozz eleget azzal – akár hosszabb időtávlatban is –, hogy ezt ki is tudná deríteni magadban!”



A Fórum rovat felhívása

Gallyas Ferenc
rovatvezető

Ugyan már korábban elindult a „Fórum” rovat, amely közérdekű bejelentések, vélemények, esetleges diszkussziók közreadásának kívánt teret nyújtani, de az eddigiekben nem hemzsegtek az ilyen jellegű írások. Ezért újból bátorítanék mindenkit, hogy véleményét, vagy témafelvető gondolatát nyugodtan küldje el a ferenc.gallyas@aok.pte.hu címre, tekintettel arra, hogy a Szerkesztőbizottság döntése értelmében a továbbiakban is én moderálnám ezt a rovatot. Az írás bármilyen, a tudományos közéletet érintő vagy foglalkoztató témát érinthet különösebb megkötések nélkül.

Az előző lapszám elérhetősége:

https://mbkegy.hu/apps/mbkegy/resources/biokem/2025/2025_12.pdf



Federation of European Biochemical Societies
50th FEBS Congress
<https://febscongress.org>
Maastricht, the Netherlands
2026. July 4-8

Dear colleagues,

We are delighted to invite you to the **50th FEBS Congress**, which will take place from 4th to 8th July 2026 in Maastricht, the Netherlands. This milestone edition of the FEBS Congress will be hosted by the Netherlands Society for Biochemistry and Molecular Biology (NVBMB) and promises to be a celebration of past achievements and future directions in the molecular life sciences.

The slogan for this Congress – “**Biochemistry for the next 50 years**” – reflects our forward-looking vision. As we honour the legacy of biochemistry and closely related disciplines, we also aim to inspire the next generation of discoveries that will shape our understanding of life and help address global challenges in health, sustainability, and technology.

The scientific programme at the 50th FEBS Congress will span important topics from across the molecular life sciences, and include a balance of lectures from invited experts – in the form of inspiring plenary lectures, and deeper dives into currently important research areas through more-focused symposia – as well as opportunities for delegates to present their work through short oral presentations and posters. Contributions from industry are also invited through an exhibition, and the Congress will be preceded by the FEBS Young Scientists’ Forum 2026, taking place in Wageningen as a satellite meeting to the Congress.

We are especially proud to welcome you to Maastricht – a historic city at the heart of Europe, known for its cultural richness, international character, and strong academic tradition. **On behalf of FEBS and NVBMB, we warmly invite scientists from all parts of the world and at all career stages to join us at the 50th FEBS Congress, and we look forward to welcoming you in Maastricht in July 2026!**

For more information: <https://febscongress.org/registration/>



Apply to the FEBS Young Scientists' Forum 2026! An amazing opportunity for PhD students and postdocs in the molecular life sciences to present their work and network with their peers



Biochemistry for the next 50 years



KEY DATES
YSF/Congress registration and abstract submission opening: 1 November 2025
YSF application deadline: Wednesday 10 December 2025, 23:59 (CET)
Notifications of YSF award winners: early February 2026
25th FEBS YSF: 2-4 July 2026
50th FEBS Congress: 4-8 July 2026

We are happy to invite you to the 25th edition of the FEBS Young Scientists' Forum (YSF), taking place from **July 2nd to 4th, 2026**, in the beautiful and picturesque city of Wageningen, the **Netherlands**. In conjunction with the 50th FEBS Congress, the 25th YSF will highlight the importance of interdisciplinary collaborations in science and deliver a diverse and interesting programme.

Selected applicants are supported by FEBS grants. The YSF comprises opportunities for participants to present their own research work, take part in career skills sessions, hear and meet keynote lecturers, and enjoy a social programme. YSF participants also go on to experience the FEBS Congress, which is one of the largest gatherings in the **biosciences in Europe**. Over the days of the YSF, participants will have the opportunity to:

- Present and discuss their research with peers,
- Explore topics across diverse scientific fields,
- Attend lectures by leading scientists,
- Join workshops, including scientific and soft-skill focused themes,
- Network in a social, friendly and supportive setting.

Set in Wageningen, a city known for its contributions to life sciences and sustainability, the YSF 2026 is a unique setting for promoting interdisciplinary connections. Following the YSF, participants will continue their scientific journey at the **50th FEBS Congress in Maastricht**, one of the biggest bioscience conferences in Europe.

YSF grants will cover YSF participation, Congress registration, accommodation during both events, and most travel expenses.

The applications open on November 10 and close on December 10 2025.

For more information: <https://febscongress.org/ysf-welcome/>

Annual Meeting of the Hungarian Biochemical Society

26-28 August, 2026, Debrecen, Hungary



Dear Colleagues,

We are pleased to announce that the
Annual Meeting of the Hungarian Biochemical Society 2026 (HBS)
will take place this **August 26th-28th** at the **University of Debrecen**.

The scientific programme will comprise plenary lectures, thematic platform talks and poster presentations. The official language of the conference is English. The scientific program will be organised along the following topics:

- Lipids and membranes – components, structure and function
- Genome organization, maintenance, functional genomics
- Bioinformatics, synthetic biology, genome engineering, biotechnology
- Molecular signaling, cell-cell communication, cell death and differentiation
- Molecular basis and tissue models of disease and therapy, stem cells, immunity and inflammation
- Protein structure, function and modeling, proteomics, intrinsically disordered proteins: prediction of structure, dynamics and interactions
- Regulation of gene expression, regulatory RNA, epigenetics
- Translational research, medicinal biochemistry, drug development

Early registration is before **June 15th 2026**;

Abstract submission is before **May 15th 2026**.

**Please join to us at the Learning Center in Debrecen and
bring as many colleagues with you as you can!**

On behalf of the organisers, we wish you all the best!

Scientific Committee:

Mihály Kovács (chair), Zita Bognár, Éva Csősz, Anikó Keller-Pintér, Dávid Szűts

Organizing Committee:

Beáta Lontay (chair), Róbert Király, Endre Kókai, Krisztina Tar

<https://www.hbs-conference.hu/2026/>



Analysis of Omics Data

Gyakorlatorientált bioinformatikai nyári kurzus az ELTE-n

BSU
ANALYSIS
OF OMICS
DATA PR

Szerez gyakorlati omikaelemzési kompetenciát a nyers adatoktól a biológiai értelmezésig.

IDŐPONT

2026. július 7-17.

Kéthetes intenzív gyakorlati kurzus

HELYSZÍN

ELTE Biológiai Intézet

Pázmány Péter sétány 1/C, Déli épület, 7. emelet, 7.424 terem

FORMA

Gyakorlatorientált

Valós adatok, újrahasználható szkriptek, reprodukálható riportok

Mit tanulsz meg?

- Unix/Linux környezet és reprodukálható projektstruktúra
- NGS-adatok letöltése, minőségellenőrzése, illesztése és kvantifikálása
- Genomika, RNA-Seq, ChIP-seq, dúsuláselemzés, 16S metagenomika
- Publikációkész ábrák és tömör R/RStudio riportok készítése

Linux/Bash

NGS

Genomics

RNA-Seq

ChIP-seq

GO/pathways

16S rRNA

Kinek ajánlott?

Haladó BSc-, MSc- és PhD-hallgatóknak, valamint pályakezdő élettudományi kutatóknak. B2 szintű angol nyelvtudás és alapvető molekuláris, genetikai és evolúciobiológiai ismeretek szükségesek; haladó programozási tudás nem elvárás.

NYELV

B2 angol

PROGRAMOZÁS

Kezdőbarát

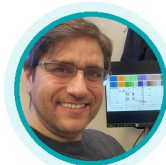
Oktatók



Eszter Ari
ELTE Genetika



Orsolya Pipek
ELTE Komplex Rendszerek Fizikája



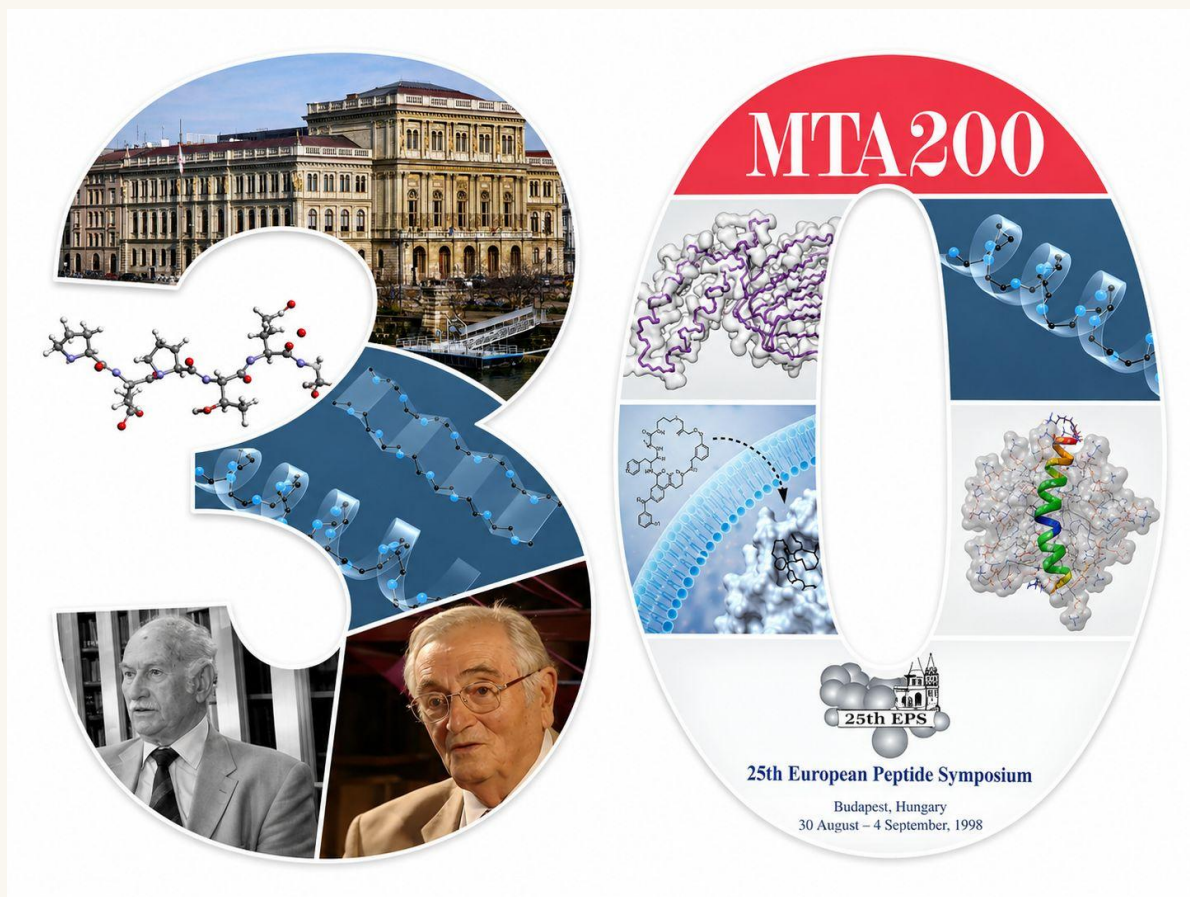
Marco Trevisan-Herraz
Newcastle University



Ágoston Hunya
ELTE / HUN-REN BRC



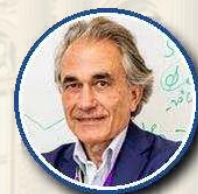
Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért JUBILEUMI TUDOMÁNYOS ÜLÉS



Az Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért Kuratóriuma 2026. szeptember 22-én (10:00 -12:30) jubileumi tudományos ülést szervez a Magyar Tudományos Akadémia Nagytermében. Az esemény az Alapítvány fennállásának 30. évfordulója és az 1825-ben alapított Magyar Tudományos Akadémia 200 éves jubileuma alkalmából, a Kémia hónapja előadássorozat részeként valósul meg.

Az ülés kiemelt előadója **Fernando Albericio**, nemzetközileg elismert peptidkémikus.

A programban fiatal magyar kutatók mutatkoznak be: 10–12 perces előadásaikban adnak képet a peptid- és fehérjekutatás hazai eredményeiről, érintve a szintézis, a szerkezetkutatás és a biológiai vizsgálatok területét is.



Az Alapítvány küldetése a hazai peptid- és fehérjekutatás támogatása, különös tekintettel a fiatal kutatók konferencia-részvételének, ösztöndíjainak és tudományos előrehaladásának segítésére. Létrejött Dr. Bajusz Sándor és Dr. Medzihradszky Kálmán kezdeményezéséhez, valamint az 1998-ban Budapesten rendezett 25th European Peptide Symposium eseményhez kötődik.

A tervezett előadásokkal tisztelgünk nagy kémikusaink úttörő munkája és a hazai peptidkémiai laboratóriumok létrehozása előtt.

A részletes programot a szervezők június végéig teszik közzé.

Várjuk a peptid- és fehérjekutatás iránt érdeklődő kollégákat és fiatal kutatókat.

30 éve a hazai peptid- és fehérjekutatásért



Magyar Onkológusok Társasága®



Fiatal Onkológusok Szekciójának és Gyógyszerterápiás Szekciójának Konferenciája

Hunguest Hotel Szeged,
Szeged

2026. szeptember 17-19.





FEBS Advanced Lecture Course: 6th Danube Conference on Epigenetics

19-22 October 2026

Research Center of Natural Sciences, Budapest, Hungary



Welcome
to Budapest
again!

CONFIRMED SPEAKERS:

Julie Ahringer, UK
Altuna Akalin, Germany
Genevieve Almouzni, France
Christa Buecker, Germany
Aydan Bulut-Karslioglu, Germany
Brad Cairns, USA
Piero Carninci, Italy
Tomaz Curk, Slovenia
Jorge Ferrer, Spain
Michaela Frye, Germany
Petra Hajkova, UK

Denes Hnisz, Germany
Renata Jurkowska, UK
Celia Martinez-Jimenez, Spain
Marieke Oudelaar, Germany
Juanita Perera, Germany
Andrew Pospisilik, USA
Wolf Reik, UK
Julie Soutourina, France
László Tora, France
Bas van Steensel, The Netherlands
Blaz Zupan, Slovenia

**Application for
Travel Grant
5 June 2026**

**Submission
of abstracts
31 July 2026**

**Payment of early
registration fee
31 July 2026**

<https://epigenetics2026.febsevents.org/>

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