

A MedInProt Fehérjetudományi Kiválósági Együtműködési Program első fázisának eredményei

(2014. május 1. - 2015. március 15.) <http://medinprot.chem.elte.hu/>

A MedInProt prioritásai és célkitűzései

A Fehérjetudományi Kiválósági Együtműködési Program, röviden MedInProt **egyedülálló** és **hiánypótló** kezdeményezés Magyarországon, amely célja:

- a különböző fehérjetudományi **szakterületek összekapcsolása, hálózatba szervezése** és megerősítése,
- a versengő **együtműködés** gyakorlatának meghonosítása,
- a **szakterületi szinergizmus katalizálása**, valamint
- a már elismert kutatók együtműködésének elősegítése és **anyagi támogatása**.

Tervünket **3 főirány** mentén valósítottuk meg:

- a) A félévente meghirdetett **szinergia program (I és II)**, keretében szerény, de rendszeres anyagi támogatást adtunk (max. 230.00 Ft/hó) a nyertes projekteknek, amely keretében 2-4 minősített kutató közösen dolgozik egy új és ígéretes fehérjetudományi probléma megoldásán.
- b) A **gépidő pályázat**on olyan **kutató-párosok** nyertek anyagi támogatást (gépidő órát) dedikált nagyműszereken (X-ray, NMR, ESR, MS, stb.), akik fehérjetudományi munkáját az elvégzett mérések eredményei jelentősen előremozdítják.
- c) A **műszervásárlási pályázat**on azok a kutató-párosok nyertek támogatást, akik kutatását jelentősen előremozdította egy max. 6 Millió Ft értékű kutatási eszköz beszerzése.

A szakmai vélemények megfontolását követően a nyertes pályázatokat (~25-35%) a kuratórium tagjai egyhangúlag választották ki.

1. A MedInProt eredményei és ezek (ön)értékelése

1.1.) A szakmai eredmények kivonatos ismertetése

- a) A **szinergia I. és II. pályázat**on *nyertes* - az SE, BME, ELTE MTA/TTK összesen **44 minősített kutatója** - közös fehérjetudományi kutatási projektek 4 szakmai fókuszonra fűzhetők fel, úgymint:
 - **Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladáso és daganatos megbetegedésekben (44 kutató, 17 projekt):**
 1. Extracelluláris vezikulák és a komplementrendszerⁱ (Búzás, Józsi)
 2. Fehérjekomplexek szerepe jelátviteli és karcogenezis folyamatokbanⁱⁱ (Buday, Nyitray, Vértessy)
 3. Immunkomplexek által elindított gyulladási folyamatok követésére alkalmas mikrofluidikai rendszer fejlesztéseⁱⁱⁱ (Fűrjes, Papp)
 4. Egy újonnan felfedezett gyulladáskeltő folyamat nyomában^{iv} (Cervenak, Gál, Pál Gábor)
 5. A jelátviteli utakban bekövetkező változások szerepe a rosszindulatú tumoros sejtek energiaháztartásában^v (Ambrus, Gyórfy, Hauser, Tretter)
 6. Kalmodulin és az ér-reaktivitásban fontos eNOS és MLCK enzimek kölcsönhatásának szabályozása szfingolipid mediátorokkal^{vi} (Benyó, Liliom)
 7. Le- és feltekeredés a humán epesav-kötő fehérjében^{vii} (Biczók, Kovács, Tőke)
 8. KRAS mutációk hatása tumorsejtek kollektív migrációjára és inváziójára^{viii} (Czirok, Tímár)
 9. Organikus anion transzporter polipeptidek: a rák- és gyulladáellenes terápia új célpontjai^{ix} (Hegedűs, Laczka)
 10. Fehérjekinázok 4D-ben^x (Hetényi, Reményi)
 11. Immunsejtek adhéziójának vizsgálata^{xi} (Kellermayer, Sándor, Szabó, Székács)
 12. Daganatos megbetegedésekben jelentős szerepet játszó rendezetlen fehérjék új tisztítási módszereinek kidolgozása^{xii} (Poppe, Tantos)
 - **NMR és MRI adta lehetőségek a fehérjék feltekeredésével kapcsolatos betegségek molekuláris hátterének megértésében**
 1. Az áttétképzés és gyulladást fokozó S100A4 fehérje működése és gátlása^{xiii} (Bodor, Kalmár, Nyitray, Pál)
 2. A podocin patogenitása, dimerizációja és térszerkezete közötti kapcsolat^{xiv} (Harmat, Karancsiné Menyhárd, Tory)
 - **Szabályozó fehérjék szerepe az öregedési folyamatokban**
 1. Szabályozó fehérjék szerepe az öregedésben^{xv} (Bánhegyi, Söti, Vellai)
 2. A mitokondriális DNS mutációk hatása az oxidatív fehérje foldingra és a gyógyszerotoxicitásra^{xvi} (Mandl, Szarka)
 - **Alkalmas nanorendszerek fejlesztése peptid- és fehérjealapú hatóanyagok stabilitásának és felszívódásának fokozása érdekében**
 1. Fehérjéket tartalmazó gyógyszerkészítmények^{xvii} (Bóta, Marosi)
- b) Nagyműszer **gépidő pályázat**on támogatást nyert kutatócsoportok (**18 kutató, 6projekt**):
 1. Gyors NMR mérések alkalmazása nagy-térerejű NMR készüléken (600 és 700 MHz-en)^{xviii} (Bodor, Kalmár, Nyitray)

2. Transz glutamináz kristályok röntgendiffrakciójának vizsgálata, mérések **kristályosító roboton és diffraktométereken**^{xxix} (Buday, Nyitray, Harmat, Gál, Kellermayer, Mészáros, Vértessy)^{xx}
3. MASP-2 peptid inhibitorokkal alkotott komplexeinek szerkezetvizsgálata, mérések **dedikált röntgendiffraktométeren**^{xxi} (Gál, Mező, Pál, Tory, Vértessy, Liliom, Nyitray, Reményi, Harmat)
4. Fehérje kölcsönhatások tanulmányozása^{xxii} (Pál, Nyitray, Dosztányi, Reményi): mérések **SPR-en**
5. A fehérjecitrullináció és glikoziláció feltérképezése^{xxiii} (Vékey, Sármay, Schlosser): mérések **tömegspektrométeren**
6. **Kisszögű röntgenszórás** bevezetése fehérjék vizsgálatára^{xxiv} (Bóta, Tantos).

c) Műszervásárlási pályázaton támogatást nyert kutatócsoportok (17 fő, 7 projekt):

1. **Bioruptor Plus** standardizált, hűthető, szabályozható, több minta kezelésére alkalmas szonikátor (Arányi, Réthelyi)
2. Élő és halott sejtek külön-külön mérő **sejtszámláló** (30 s / mérés) (Bánhegyi, Söti, Vellai)
3. két egységből álló áramlási hipoxiás **sejttenyésztő rendszer** (in vivo körülmények között fehérje/sejt interakció mérése) (Cervenak László, Gál, Pál)
4. **-80 °C** ultra **mélyhűtő** sejtek és fehérjeminták tárolására (Harmat, Tory)
5. **Differenciális refraktív index detektor**, digitális interface-el kiegészítve (molekula tömegeloszlás mérésre kihegyezve) (Iván, Mező, Kóhidai)
6. *Live cell imaging*–hez **gáz inkubátor rendszer** (CO₂ és O₂) élősejtes mikroszkópiás képalkotáshoz (Józsi, Matkó)
7. **UV munkaállomás** fehérjeanalitikai és proteomikai mérésekhez (Sármay, Schlosser)

d) MedInProt konferenciák: mintegy 150 résztvevővel megrendeztük az első MedInProt konferenciát (2014 október 4), melynek célja a program, valamint a szinergia pályázat első nyertes kutatásainak bemutatása és a szakmai közélet katalizálása volt. A 2. konferenciát, 2015 március 21.-én, az ELTE-n tartjuk.

e) MedInProt szemináriumok: a szakmai közélet elvárásával összhangban elindítottunk egy **szemináriumsorozatot**, amelynek célja, hogy az együttműködő kutatócsoportok munkáját szemináriumi keretek között mutassuk be. Az elmúlt félévben három kutató: Bodor Andrea, Kalmár Lajos és Bóta Attila tartott szemináriumot, előadásoként 30-50 érdeklődő diák és kutató részvételével. A jövőben minden hónapban tartunk hasonló szakmai összejövetelt.

f) MedInProt honlap: 2014 szeptemberében indult el és frissül a MedInProt **honlapja** <http://medinprot.chem.elte.hu/hu/> melynek célja az információáramlás, a hírek és események, a pályázati kiírások megjelentetése, valamint fehérjetudományi adatbázis(ok) létrehozása és működtetése, ezzel is segítve a kutatói szinergiát.

g) Szent-Györgyi Albert előadásorozat: A MedInProt által támogatott előadásorozat keretében **világhírű kutatók** tartanak előadást tudományterületükről, kutatásaikról és eredményeikről Budapesten. A tavaszi félévben Harald Schwalbe frankfurti professor Németországból és Gregers Rom Andersen aarhusi professor Dániából tartottak nagyszerű előadást, mintegy 100-120 résztvevő diák, PhD-hallgató és kutató számára. Ebben a félévben további 3 rangos előadót hívtunk még meg, akikkel a kutatók és hallgatók további fórumokon is találkozhatnak és beszélhetnek.

h) „1001 arcú fehérjék” munkacímen készül egy **fehérjetudományi szakkönyv**, melynek célkitűzése, hogy összekapcsolja és bemutassa a fehérjetudományok korszerű módszertaniát. Az elmúlt fél évben - két szakmai egyeztetést követően, - a meghívott több mint 50 jó hírű szakember, a mintegy **600 oldalas** kézirat első változatát megfogalmazta. Jelenleg a fejezetek összeállítására és harmonizálására folyik, mielőtt a könyvet az Eötvös és Semmelweis kiadók gondozásba veszik.

i) „PR és közszolgálat” több ismeretterjesztő cikket, tanulmányt és előadást tartottunk a szélesebb közvélemény számára.

1.2.) az elért szakmai eredmények önértékelése:

A rendelkezésünkre álló rövid időszak ellenére, a program beindítását követő második hónapban meghirdettük az első szinergia programot, majd július 1-el megkezdődött a sokrétű szakmai munka (lásd 1.1. a-i). Azóta **több mint 50 kutató és 30 fehérjetudományi projekt** támogatása kezdődött el. Ott kívántuk katalizálni a magyarországi fehérjetudományi kutatásokat, ahol azt a leginkább szükségesnek ítélte a kutatói kollektíva. A kutatói mobilitást és együttműködést elősegítő szinergia-program hatékonyan segít új kutatási témák megfogalmazásában, közös pályázati lehetőségek előkészítésében. A műszer- és gépidő-pályázatok eredményesen lendítenek át kutatókat az esetenként megjelenő anyagi és infrastrukturális nehézségeken és a sajnálatosan meglévő korlátokon.

1.3.) az elért szakmai eredmények külső értékelése (Maven 7monitoring):

Maven 7 Hálózatkutató Zrt. vizsgálatainak eredménye: A hálózatelmélet olyan eszközöket biztosít a komplex rendszerek megismerésére, melyek jól használhatóak akkor is, amikor szervezeteket, közösségeket vizsgálunk. Jelen tudományos együttműködés esetén a Maven 7 Hálózatkutató Zrt. munkatársai olyan adatgyűjtési módszereket alkalmaztak, amelyek során a MedInProt projekt résztvevő kutatói mellett - a projekt fázisai során egyre több, - a projekten túli kutatót is vizsgáltak. Így egyre pontosabb képet kaptak a fehérjekutatás területére jellemző

együttműködésekéről, a programban betöltött kutatói szerepvállalásról. A fellelt időszak első két adatfelvételének eredményei izgalmas dinamikákat és lehetőségeket tártak fel, de a harmadik, még nem teljes körűen elemzett adatfelvétel is ígéretes képet mutat a közösség fejlődése kapcsán. A két, legszorosabban együttműködő intézmény az ELTE és az MTA-TTK, amelyet néhány nagyon köztességi mutatóval rendelkező (és jellemzően mindkét intézményben aktív) személy kapcsol össze. Az intézmények közötti kapcsolatok sűrűsége jelentősen csökken, ha csak a legaktívabb együttműködések vizsgáljuk: ezen együttműködés-hálózatokon az intézmények munkatársai egy-egy magas sűrűségű „klikkbe” szerveződnek, ám ezt a keretet elsősorban a BME munkatársai lépték át, akik egymástól függetlenül csatlakoztak egyes szakterületek és más intézmények munkatársaihoz. A kutatók kapcsolódási igénye „izgalmas” mintázatot mutat: miközben azok első sorban az intézményeken kívülre mutatnak (összhangban a szinergia program célkitűzéseivel), megfigyelhető, hogy egy-egy kutató híd szerepbe kerül. A fenti hálózati dinamika erős, de egyben megmutatkozik az is amint a kutatott témák jellegéből fakadóan híd-szerephez jutnak kutatási témák is. Például a "Jelátviteli fehérjék szerepe + NMR és MRI adta lehetőségek" témát kutatók egy része összekötő szerepet tölt be több más jelátviteli fehérje kutatásával foglalkozó csoport között is. Az első mérések fényében látszik, hogy a korábban meglévő fehérje-kutatói hálózat sűrűbbé és komplexebbé válhat a MedInProt projekt hatására.

2. További célkitűzéseink:

Az elkövetkező 2-3 év **szakmai terveinek** ismertetése, a fejlődés lehetőségének bemutatása és a felismert szakmai célok és korlátok kivonatos elemzése összetett feladat, de támogatás esetén a közeljövő tervei világosak, a célok jól körvonalazhatók, ugymint:

- a MedInProt **országos szintre emelése**: a Szegedi Tudományegyetem, a Debreceni Egyetem, a Pécsi Tudományegyetem és a Pannon Egyetem fehérjekutatóinak (~ további 2-300 személynek) a programba való bevonása,
- fehérjetudományi „**troubleshooting**” és „**hotline**” kiépítése és működtetése,
- **szakkönyvek** írásának és fordításának katalizálása,
- oktatás és a fehérjetudomány **ismeretterjesztésének** szélesítése, a közvélemény folyamatos tájékoztatása.

3. Költségigények:

A MedInProt Programot szeretnénk kiterjeszteni a **vidéki egyetemekre** is, s ezért a többletköltségek fedezéséhez, az arányok megtartása mellett, a 2014-2015 évre kapott támogatás **30%-al történő emelését tartjuk** szükségesnek.

4. **Támogatás elmaradásának vélhető következményei:** A szinergia, a gépidő és a műszervásárlási pályázatok lehetőséget teremtenek olyan együttműködésekhez, ahol különböző szakterületeken kutató, különböző korosztályú szakemberek közösen, új tudományos eredményeket valósíthatnak meg. Amennyiben a MedInProt program támogatás hiányában megszűnne, úgy egy olyan újító és hiánypótló kezdeményezés állna le, amely még csak éppen elkezdett kibontakozni. **Anyagi támogatás hiányában:**

- csökkenne a különböző intézmények, a különböző szakterületek közötti kísérletező együttműködés, melynek eredménye lehet akár egy **új gyógyszermolekula**, akár egy átütő új **felfedezés elmaradása**,
- kevesebb tudományos munka és tanulmány jelenne meg a fehérjetudományok területéről, amely az Élettudományokon keresztül az EU-s **2020-as keretprogram** egyik prioritása,
- kevesebb fiatalhoz jutna el a kiemelkedő hazai és **külföldi szaktekintélyek** kutatási munkája, eredménye, ha nincs módjuk meghatározó előadásokat és szemináriumokat hallgatni,
- most a fizetéskiegészítés formájában juttatott anyagi támogatás ösztönzőleg hat, erkölcsi és anyagi megbecsülést jelent a kutatók számára, ám ennek hiányában fennáll a fiatalabb generáció a **szakmától való eltávolodása**, a **magyar kutatói közösségből való elvándorlás** nagyobb esélye,
- a gépidő- és a műszervásárlási pályázat lehetőséget teremt a kutatások továbblépése szempontjából nélkülözhetetlen mérések hatékony és olcsó elvégzéséhez, és műszerek beszerzéséhez (azok hatékony kihasználásához), ám ennek hiányában ígéretes kutatások állhatnak ismét le, vagy hiúsulhatnak teljesen meg.

Mindezek fényében reméljük, hogy az MTA vezetése a MedInProt Fehérjetudományi Kiválósági Együttműködési Program célkitűzéseivel továbbra is egyetért, az elért szakmai eredményeket elismeri, s a folytatólagos támogatást jóváhagyja.

Budapest, 2015. március 13.

Szakmai támogatásukat remélve, tisztelettel:

Dr. Perczel András
kuratórium elnök

Függelék

Költségvetés

Költségterv 2014-2015						
Kiemelt erőirányzat megnevezése	Rovat száma	Rovat megnevezése	Összeg (Ft)	Elszámolás 2015. 03.13-ig	Költségterv 2015-2016	
Személyi juttatások	K1	összesen	78 740 000	72 000 000	94 490 000	
ebből	K1101	Törvény szerinti illetmények	74 800 000			
	K122	Külső személyi juttatás	3 940 000			
Munkaadókat terhelő járulékok és szociális hozzájárulási adó	K2	összesen	21 260 000	20 000 000	25 510 000	
Dologi kiadások	K3	összesen	17 716 000	16 000 000	24 213 000	
ebből	K311	Szakmai anyagok beszerzése	1 969 000			
	K312	Üzemeltetési anyagok beszerzése	394 000			
	K321	Kommunikációs szolgáltatás	1 576 000			
	K336	Szakmai tevékenységet segítő szolgáltatás	3 150 000			
	K351	ÁFA	10 627 000			
Beruházások	K6	összesen	31 497 000	31 497 000	50 000 000	
ebből	K63	Informatikai eszközök beszerzése	1 576 000			
	K64	Egyéb tárgyi eszközök beszerzése	29 921 000			
Rezsiköltség	K335	összesen	787 000	787 000	787 000	
ÖSSZESEN:			150 000 000	140 284 000	195 000 000	

A programok nyertes kutatói, valamint programjaik rövid ismertetése

ⁱ Buzás Edit – Józsi Mihály:

A sejtek által nagy mennyiségben folyamatosan, illetve különböző stimulusok hatására változó mennyiségben és összetételben termelt extracelluláris vezikulák (exoszómák, mikrovezikulák és apoptotikus testek) a sejten kívüli térbe kerülve kölcsönhatásba kerülnek a testszerte jelen lévő komplex fehérje hálózattal, a komplementrendszerrel. A projekt az extracelluláris vezikulák komplementet aktiváló képességének és a vezikulák felszínén megjelenő komplementet aktiváló és gátló molekulák vizsgálatával foglalkozik.

ⁱⁱ Buday László – Nyitray László – Vértessy Beáta:

Az első MedinProt konferencián történt bejelentésünket követően, a hazai fehérjetudomány kutatóinak széleskörű összefogásával benyújtottuk és elnyertük az első magyar BAG összefogott szinkrotron hozzáférést biztosító pályázatot, ami 2015 során igényeinket bőven kielégítő adatgyűjtési lehetőséget jelent (koordinátor Harmat Veronika, tudományos vezető Vértessy Beáta). Jelátvitelben és karcinogenezisben fontos fehérjék szerkezeti és funkcionális szerepét vizsgálva felderítettük a foszforiláció mechanizmusát több komplex esetén. Sikeres kristályosítási és krisztallográfiai kísérleteket folytattunk, 1 új szerkezetet depozitoltuk a DNS adatbázisban, 4 folyóiratcikkünk jelent meg a MedinProt támogatás elismerésével (köztük Nucleic Acids Res és Angewandte Chemie).

ⁱⁱⁱ Fürjes Péter - Papp Krisztián:

A kooperáció lényege egy olyan komplex autonóm mikrofluidikai eszköz és immunológiai módszer kidolgozása, amely a gyulladásban központi szerepet játszó neutrofil granulociták aktivációjának mérésére alkalmas. A kooperáció a mérnöki, anyagmegmunkálási folyamatokat egyesíti a biológiai ismeretekkel: az MTA-TTK munkacsoportja a mikrotechnológiai tudást, az MTA-ELTE munkacsoport az immunológiai szakértelmet biztosítja az együttműködésben. A mikro- és biotechnológia eszközparkját innovatívan használva és fejlesztve, a hagyományos anyagszerkezetek köréből kilépve olyan komplex Lab-on-a-Chip rendszereket hozunk létre, amelyek integrálva alkalmazzák az érzékelő és mintapreparációs lehetőségeket.

^{iv} Cervenak László – Gál Péter – Pál Gábor:

A gyulladássos megbetegedések súlyos egészségügyi problémát jelentenek; kezelésükre sok esetben nem áll rendelkezésre megfelelő terápia, mivel nem ismerjük a gyulladások kialakulásának pontos mechanizmusát és a potenciális gyógyszer-célpont molekulákat sem. A szinergia program keretében három kutatócsoport fogott össze egy újonnan felfedezett gyulladáskeltő mechanizmus részleteinek feltáráshoz. Tanulmányozzuk a természetes immunitás szerin proteáz enzimeinek közvetlen sejtstimuláló hatását endotél sejteken és fehérvérsejteken, valamint hatékony gátlószereket fejlesztenek a patológikus sejtaktiváció gátlására. Előállítottunk nagy tisztaságú, sejtenyészési körülmények között használható rekombináns MASP-1 fragmentumot, és ennek irányított fehérjeevolúcióval kifejlesztett inhibitorát, az SGMI-1 fehérjét. Ezek segítségével *in vitro* modellrendszerben kimutattuk, hogy a MASP-1 indukálja az endotélsejtek E-szelektin adhéziós molekuláját mind mRNS, mind fehérje szinten, ami a komplementrendszer-endotélium-leukocita együttműködésen alapuló gyulladásszabályozás új, eddig ismeretlen mechanizmusa. Az SGMI-1 dóziszfüggően gátolja a MASP-1 hatására bekövetkező Ca-mobilizációt, és még a hatékony dózisonál jóval magasabb koncentrációban sem toxikus az endotélsejtekre.

^v Ambrus Attila – Gyórfy Balázs – Hauser Péter – Tretter László:

A tervezett kutatás koncepcionális alapja, hogy feltételezzük, hogy a jelátviteli útvonalakban leggyakrabban megjelenő „driver” mutációk befolyásolják, hogy az aerob glikolízis és a citrátkör milyen szerepet fog játszani az adott tumor energiaháztartásában. Ezért egy újszerű megközelítést alkalmazunk, amelyben a glikolízishez kapcsolódó gének vizsgálatát egyes mutációkat tartalmazó klinikai csoportokon belül végezzük el. A korábban folytatott leíró jellegű bioinformatikai elemzéseken túlmutatva jelen projekt azt teszi lehetővé, hogy ne csak megváltozó géneket azonosítsunk, de az anaerob glikolízis vizsgálatán keresztül a tumoros progresszió molekuláris alapjait is jobban megértsük.

^{vi} Benyó Zoltán – Liliom Károly:

Előkísérleteink eredményei szerint a szfingozin gátolja az erek tónusának és permeabilitásának szabályozásában kiemelt jelentőségű endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz (eNOS) enzim aktivitását, mégpedig azért, hogy a kalmodulinhoz (CaM) kötődve gátolja a két fehérje interakcióját, ami az eNOS aktiválódásának alapfeltétele. Az eNOS enzim által termelt nitrogén-monoxid jelátvivő molekula fiziológiai körülmények között vazorelaxáns, valamint gyulladást és thrombus-képződést csökkentő hatású, ezzel szemben bizonyos patológiai körülmények között a túltermelődése gyulladáskeltő, illetve fokozó hatású. Feltételezzük, hogy a szfingozin és más szfingolipid mediátorok gyulladássos folyamatokban kiváltott érhatásainak egy része a Ca²⁺-CaM által szabályozott enzimek aktivitásának közvetlen befolyásolásával jön létre. Ezen enzimek közül az eNOS és az érsimaizom kontrakcióját vezérlő miozin könnyűlánc kináz (MLCK) működésének szfingolipidek (szfingozin, szfinganin, C2-ceramid és C16-ceramid) által történő szabályozásának molekuláris mechanizmusait vizsgáljuk a MedInProt projekt keretében.

^{vii} Biczók László – Kovács Mihály – Tőke Orsolya:

Az epesavak enterohepatikus körforgásában meghatározó szerepet játszó humán epesav-kötő fehérje (I-BABP) több anyagcsere-rendellenességgel és daganatos megbetegedéssel összefüggésbe hozható. Feltételezések szerint a fehérje működés közben interakcióba lép a bélhámsejtek membránjával, melyet a fehérje részleges letekeredése kísér. Az I-BABP-membrán-epesav kölcsönhatás molekuláris szinten történő megértése céljából első lépésként célul tűztük ki a le- illetve feltekeredés termodinamikájának és kinetikai mechanizmusának felderítését vizes pufferben és liposzómás oldatban.

^{viii} Czirik András – Tímár József:

Az emberi rosszindulatú daganatok egyik, ha nem a leggyakoribb onkogén hibája a KRAS mutáció. A legtöbb növekedési faktor jelpályában kulcsszereplő a RAS jelszabályozó/erősítő rendszer, ezért a KRAS mutációkat hordozó daganatok sokkal általában sokkal agresszívebbek és a hagyományos kemoterápia iránt rezisztensebbek. A mutáns RAS a klasszikus RAS-RAF-MAPK útvonal mellett a PI3K-AKT, a PLC-PKC és a JAK-STAT jelpályákat is képes ellenőrzés alá vonni. A KRAS mutáció funkcionális hatását csoportos sejtmozgásra, sejtadhézióra és invázióra *in vitro* imaging kísérletekkel, és egyedi sejt-követő technikákkal határozzuk meg. A különböző jelpályák szerepét specifikus gátlószerekkel vizsgáljuk.

^{ix} Hegedűs Tamás – Laczka Csilla

A plazmamembránban található Organikus Anion Transzporter Polipeptidek (OATP-k) működése jelentősen befolyásolja a gyógyszerek, például tumor- vagy gyulladás ellenes szerek *in vivo* hatékonyságát. Jelen kutatás keretében azt tűztük ki célul, hogy bioinformatikai és kísérletes módszerek együttes alkalmazásával új OATP szubsztrátokat/inhibitorokat azonosítsunk, és szerkezet-funkció összefüggéseket illetve az OATP-k szabályozásában fontos fehérje-fehérje kölcsönhatásokat tárjunk fel. Eredményeink hozzájárulhatnak az OATP-k patológiai folyamatokban betöltött szerepének jobb megértéséhez és új terápiák kidolgozásához.

^x Hetényi Csaba – Reményi Attila:

Együttműködésünk a fehérje kinázok működési mechanizmusait tárja fel. Munkánk atomi felbontású, háromdimenziós szerkezetekből indul ki, amelyeket Reményi Attila kutatócsoportja határoz meg röntgen-kristallográfia segítségével, melyeken aztán Hetényi Csaba kutatócsoportja molekuladinamikai szimulációkat végez. A kísérletes szerkezet-meghatározás három térbeli dimenzióját a negyedik (idő) dimenzióval egészítjük ki elméleti, molekulamodellézési úton.

^{xi} Kellermayer Miklós – Sándor Noémi – Szabó Bálint – Székács Inna:

Három különböző, egymást kiegészítő vizsgálati módszert vetünk be a humán monociták, makrofágok és dendritikus sejtek vizsgálatára. Ezek a nagy áteresztőképességű jelölésmentes optikai bioszenzor, a számítógép-vezérelt mikropipetta és a teljes visszaverődésen alapuló fluoreszcens mikroszkóp.

^{xii} Poppe László – Tantos Ágnes:

Új, mágneses nanorészecskékhez (MNP) kötött kelátorokkal rögzített 14-18 különböző nehézfém- és lantanida-iont felhasználva olyan affinitásanyagokat állítunk elő, melyek némelyike a Ni-NTA agaróznál jobb hatékonysággal köti meg a His-tag fuzionált fehérjéket. A tervezett két affinitás-MNP sorozat egyike az EDTA anhidridből kialakított trifunkciós fémkötőt rövid hidrofób szakaszon át, míg a másik sorozat egy hosszabb, hidofil karon át hordozza.

Az új affinitás-MNP sorozatokat három, daganatos megbetegedésekben szerepet játszó, a Ni-NTA agarózhoz gyengén kötődő rendezetlen fehérje/fehérjeszakasz – a mátrix metalloproteináz 9 (MMP9), a B-cell CLL/lymphoma 9 protein (BCL9) és a DNA hibajavító protein (hMLH1) – tisztításával és megkötésével teszteljük.

^{xiii} Bodor Andrea - Kalmár Lajos- Nyitray László – Pál Gábor:

Az S100A4 fehérje, (más néven metasztazin) a sejtek migrációs, inváziós viselkedését serkentve, valamint programozott pusztulásukat (apoptózis) is befolyásolva fontos szerepet játszik rosszindulatú daganatok áttétképződésében és krónikus gyulladásos folyamatokban. Az S100A4 a migrációban és invázióban betöltött szerepét a nem-izom miozin 2A (NM2A) motorfehérjéhez kötődve, míg apoptózis befolyásoló szerepét a p53 tumor szupresszor fehérjéhez kötődve látja el. Ebben az alapvető és terápiás célokat egyaránt kitévő projektben az ELTE TTK Biológiai és Kémiai Intézeteinek, valamint az MTA TTK Enzimológiai Intézetének kutatóiként arra vállalkozunk, hogy biofizikai mérések, szerkezeti bioinformatikai elemzések, NMR spektroszkópia valamint irányított fehérjeevolúció kombinálásával mindkét említett komplexnél feltárjuk a komplexképzés molekuláris történéseit és a komplex stabilitását biztosító kölcsönhatásokat.

A szinergia program során az elmúlt hónapokban célul tűztük ki a miozin filamentumok szétesését okozó lehetséges hatások molekuláris szintű vizsgálatát. NMR, CD, MS-MS módszerek segítségével jellemeztük az aggregációt, a különböző hosszúságú foszforilált és nem-foszforilált miozin szakaszok szerkezeti, dinamikai tulajdonságait. Bioinformatikai eszközökkel szignifikáns és konzervált különbséget találtunk az egyes nem-izom miozin II láncok C-terminális rendezetlen szakaszának fizikai/kémiai tulajdonságában.

^{xiv} Harmat Veronika – Karancsiné Menyhárd Dóra – Tory Kálmán:

Korábban kimutattuk, hogy a podocin bizonyos C-terminális szubsztitúciói az R229Q podocinnal kóros dimert képeznek, mely a podocin sejten belüli delokalizációjához és késői típusú nephrosishoz vezet.

Újabb epidemiológiai eredmények alapján az eddigi misszensz mutációk mellett egy C-terminális frameshift mutáció (p.F344Lfs*4) szintén patogén társulást képez az R229Q variánssal. Célunk annak megértése, hogy ezen trunkáns mutáció, szemben más C-terminális trunkáns mutációkkal, hogyan befolyásolja a dimerizációt és a podocin lokalizációját.

^{xv} Bánhegyi Gábor – Solti Csab – Vellai Tibor:

Orvosbiológiai, társadalmi és gazdasági jelentősége ellenére az öregedés biológiai alapja nagyrészt ismeretlen maradt. Jelen pályázatban az öregedési folyamat kiváltásában alapvető szerepet játszó fehérjéket kívánunk feltárni. Ugyancsak célul tűztük ki az öregedési folyamatot (élettartamot) befolyásoló fehérjék funkcionális kapcsolatának megismerését. Eredményeink elvezethetnek az öregedés betegségek molekuláris hátterének pontosabb megismeréséhez.

C. elegans-ban az öregedési folyamatot szabályozó HSF1 (heat shock factor 1) transzkripció faktor közvetlenül hat az endoplazmás retikulumban (ER) működő UPR (unfolded protein response) útvonal 4 génjének aktivitására. A hő sokk emlős sejtekben ER stressz indukciójához vezet, ugyanakkor a Hsf1 csendesítése nem csökkenti az ER stressz markerek szintjét, ami azt sugallja, hogy más, indirekt kapcsolatnak is szerepe lehet a szabályozásban. A *C. elegans* DAF-21/Hsp90 hő sokkfehérje szükséges a stressz-aktivált DAF-16/FOXO funkciójához és élettartamnövelő hatásához.

^{xvi} Mandl József – Szarka András:

A mtDNS mutációk mértéke jelentős mértékben megnő az életkor előrehaladtával, amely mitokondriális diszfunkcióhoz vezethet. Pályázatunk egyik központi eleme az öregedés tanulmányozásához szükséges mtDNS mutációkkal rendelkező citoplazmatikus hibrid sejt vonalak létrehozása. Az oxidatív fehérje folding végső elektronfelvevője a mitokondriális elektron transzfer lánc, amely így idősebb korban/mtDNS defektus esetén alacsonyabb határfokkal működhet. Az öregedéssel együtt járó mitokondriális funkcióváltozás szintén befolyásolhatja a gyógszer biotranszformációt.

^{xvii} Bóta Attila – Marosi György:

A makromolekuláris biogógszerek a környezeti hatásokra rendkívül érzékenyek, ezért munkánk célja olyan hordozó nanostruktúrák előállításának, amelyek a fizikai és kémiai szerkezet stabilitását jobban biztosítják, mint a folyékony parenterális készítmények. Emellett a technológia megbízhatóságának fokozására kemometriával támogatott valós idejű spektroszkópiai módszereket és kisszögű röntgendiffrakciós módszereket fejlesztünk.

Polimerszál-hordozós fehérjekészítmények és biomimetikus vezikuláris rendszerek fejlesztését és széleskörű jellemzését végeztük. A modern biotechnológia alkalmazására a fehérje hatóanyag termeltetésétől a végső kiszerezési formáig sor került.

Alapkutatási szintű, fiziko-kémiai vizsgálatokat végeztünk a technológia kritikus lépéseinek feltárása céljából, az atomi mérettől a mikrométeres dimenzióig terjedő szerkezeti és morfológiai sajátosságokra koncentrálnak.

^{xviii} Bodor Andrea – Kalmár Lajos – Nyitray László:

A pályázatban Bodor Andrea és Nyitray László együtt pályáznak az ELTE TTK 700 MHz-es NMR készülékén gépidőre. A MEDINPROT Szinergia pályázatban az S100A4 – daganat metasztázisban szerepet játszó – fehérje kölcsönhatásait vizsgáljuk. A szerkezeti/dinamikai eredmények tükrében az S100A4-TAD domén kölcsönhatás a p53 működésében új megvilágításba kerülhet. A miozin rendezetlen régiójában történt foszforiláció megakadályozza az S100A4 homodimerrel való komplex kialakulását, ezáltal gátolja az S100A4 funkcióját, közvetett módon az áttétképzést is. Eredményeink lehetőséget adhatnak szerkezet-alapú inhibitorok tervezésére, melyekkel az S100A4-p53 kölcsönhatást specifikusan lehet gátolni. A kooperációban a jelölt fehérje előállítása Biológiai Intézetben, az NMR mérések és kiértékelések a Kémiai Intézetben történnek.

^{xix} Buday László – Nyitray László – Harmat Veronika – Gál Péter – Kellermayer Miklós – Mészáros Tamás – Vértessy G. Beáta: A résztvevő kutatók mindegyikének szükséges a további kristályosítás és szerkezet meghatározás. Az itt kapott eredmények háromdimenziós térszerkezetek megoldása révén nagyjelentőségű új kéziratok publikálásához vezetnek.

^{xx} Buday László – Nyitray László – Harmat Veronika – Gál Péter – Kellermayer Miklós – Mészáros Tamás – Vértessy Beáta

A MedinProt gépidő pályázaton elnyert támogatás az elmúlt hónapokban lehetővé tette, hogy a jelátvitelben fontos Abl fehérje egyes doménjeinek foszforilált állapotait reprezentáló egykristályokat hozhassunk létre és vizsgálhassunk (Buday László-együtműködés). Kristályosítottunk továbbá S100-as és kináz komplexeket, ezekből több kristályt röntgendiffrakcióval is vizsgáltunk (Nyitray László – Reményi Attila együtműködés). Fésüs László projektjeiben transzglutamináz kristályok röntgendiffrakcióját vizsgáltuk, kristályokat optimalizáltunk.

^{xxi} Gál Péter – Mező Gábor – Pál Gábor – Tory Kálmán – Vértessy Beáta – Liliom Károly – Nyitray László – Reményi Attila – Harmat Veronika

Dr. Gál Péter (MTA TTK) Dr. Pál Gábor (ELTE Biokémiai Tanszék) és Dr. Mező Gábor (ELTE Kémiai Intézet) kutatócsoportjaival együtműködésben vizsgáljuk a MASP-2 és mesterséges evolúcióval kifejlesztett specifikus peptid inhibitoraival az inhibitorváz módosításának hatását a kölcsönhatásokra; valamint a proenzim MASP-2/inhibitor komplexnek a szerkezetét. A pályázat keretében kristályosítást és tesztméréseket végeztünk, valamint kiértékeljük az első előzetes (szinkrotronnál gyűjtött) röntgendiffrakciós adatkészletet.

Dr. Liliom Károly (MTA TTK) kutatócsoportjával együtműködésben a malária kórokozójából származó kalmodulin szerkezetét vizsgáljuk. Laboratóriumunkban kristályosítjuk a fehérje célpeptid- és inhibitor-komplexeit, és a kristályokat teszteljük. A pályázat keretei között meghatároztuk a malária kalmodulin és egy peptidkomplexének kristályszerkezetét (az adatgyűjtés szinkrotronnál történt).

Dr. Nyitray László (ELTE Biológiai Tanszék) kutatócsoportjával együtműködésben az S100 fehérjék aszimmetrikus fehérjekomplexeinek szerkezetvizsgálatát végezzük. A pályázat keretében különböző kristályformák vizsgálata zajlik abból a szempontból, hogy torzítatlan komplexet tartalmaznak-e. Két kristályforma esetén (tesztmérések és két adatkészlet) a szerkezetmegoldás azt igazolta, hogy a komplex torzult, így ezek a kristályformák kizárhatók voltak a további optimalizálásból.

Dr. Tory Kálmánnal (SE) együtműködésben a podocin betegséget hordozó és nem hordozó mutációinak a szerkezetre gyakorolt hatását vizsgáljuk, ennek keretében különböző fehérjekonstrukciókat állítottunk elő szerkezetvizsgálat céljából.

^{xxii} Pál Gábor – Nyitray László – Dosztányi Zsuzsanna – Reményi Attila:

Jelen pályázat kutatói olyan fehérjék kölcsönhatását tanulmányozzák, amelyek közül az egyik partner egy rövid összefüggő fehérje-szakaszon, úgynevezett lineáris motívumon keresztül kötődik a másik fehérje határozott térszerkezettel bíró kötőhelyéhez. A lineáris motívumokon keresztüli kölcsönhatások tipikusak a jelátviteli útvonalakban, ahol létfontosságú biológiai jeleket közvetítenek. Ezen folyamatok hibás működése súlyos, életveszélyes betegségekhez vezethet.

^{xxiii} Vékey Károly – Sármay Gabriella – Schlosser Gitta:

A közös munka célja egy gyulladáshoz autoimmun betegség, a Rheumatoid arthritis esetén diagnosztikai jelentőséggel bíró fehérjék, mint például a fibrin(ogén)vimentin és filaggrin fehérjék ellenanyagok, illetve e fehérjékből származó peptidok poszttranszlációs módosításainak vizsgálata. Cél a fehérjecitrullináció és glikoziláció feltérképezése.

^{xxiv} Bóta Attila – Tantos Ágnes

A pályázat támogatásával az MTA TTK különböző kutatócsoportjaiban előállított fehérjék oldatfázisú vizsgálata valósult meg, amely további közös munka alapját teremtették meg. A kísérletek teljesen újszerűek voltak, az újonnan felépített és üzembe állított CREDO kisszögű röntgenszórásos berendezés különböző típusú és nagyságú fehérjemolekulákon történő kipróbálását és tesztelését tette lehetővé, ami mind a készülék gazdáit mind a minta előállítói számára nagy előnnyel járt. A támogatás a mérő-kapillárisok beszerzésén túl az eredmények közzétételét anyagilag segítette.