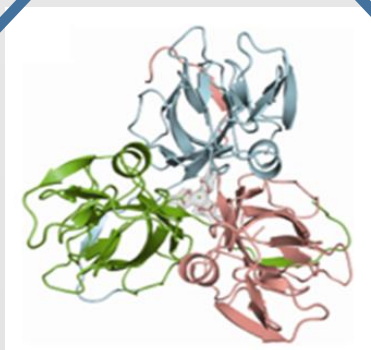


Fehérjekomplexek szerepe jelátviteli és karcinogenezis folyamatokban



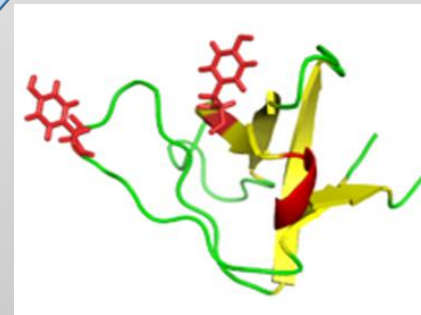
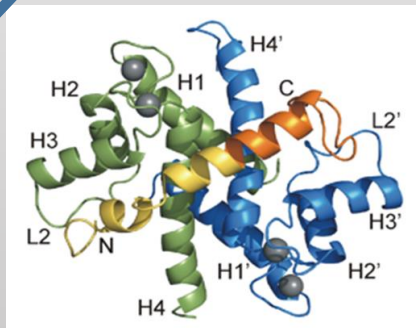
**Buday László Nyitray László
Vértessy Beáta**





SZINERGIA

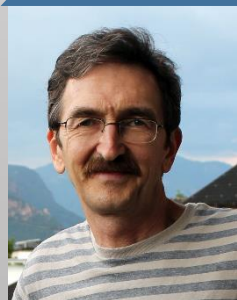
- Közös molekuláris érdeklődés
- Komplementer szakértelem
- Röntgenkristallográfia
- **Közös pályázat**
- Sejtszintű vizsgálatok



Röntgen-kristallográfia

Röntgen-kristallográfia

Tirozin-foszforiláció





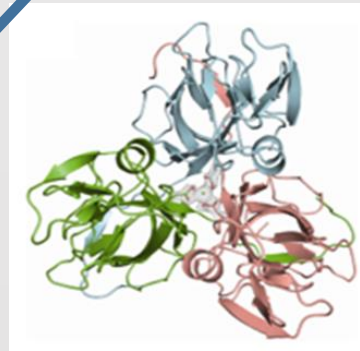
Reményi Attila,
MTA TTK



Harmat Veronika,
MTA-ELTE



Schlosser Gitta,
MTA-ELTE

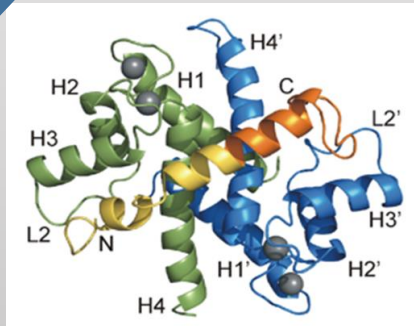


Röntgen-kristallográfia

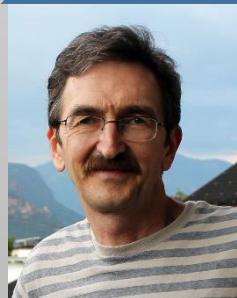
Röntgen-kristallográfia

SZINERGIA

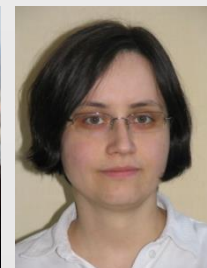
- Közös molekuláris érdeklődés
- Komplementer szakértelem
- Röntgenkristallográfia
- **Közös pályázat**
- Sejtszintű vizsgálatok



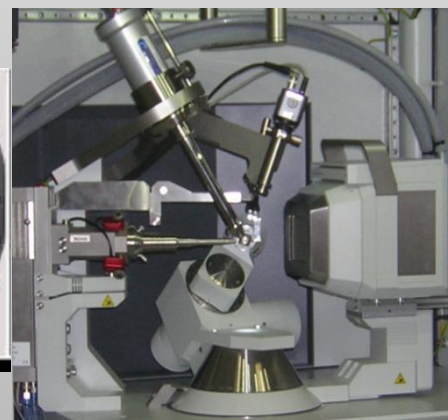
Tirozin-foszforiláció



Elnyert BioStruct-X BAG pályázat

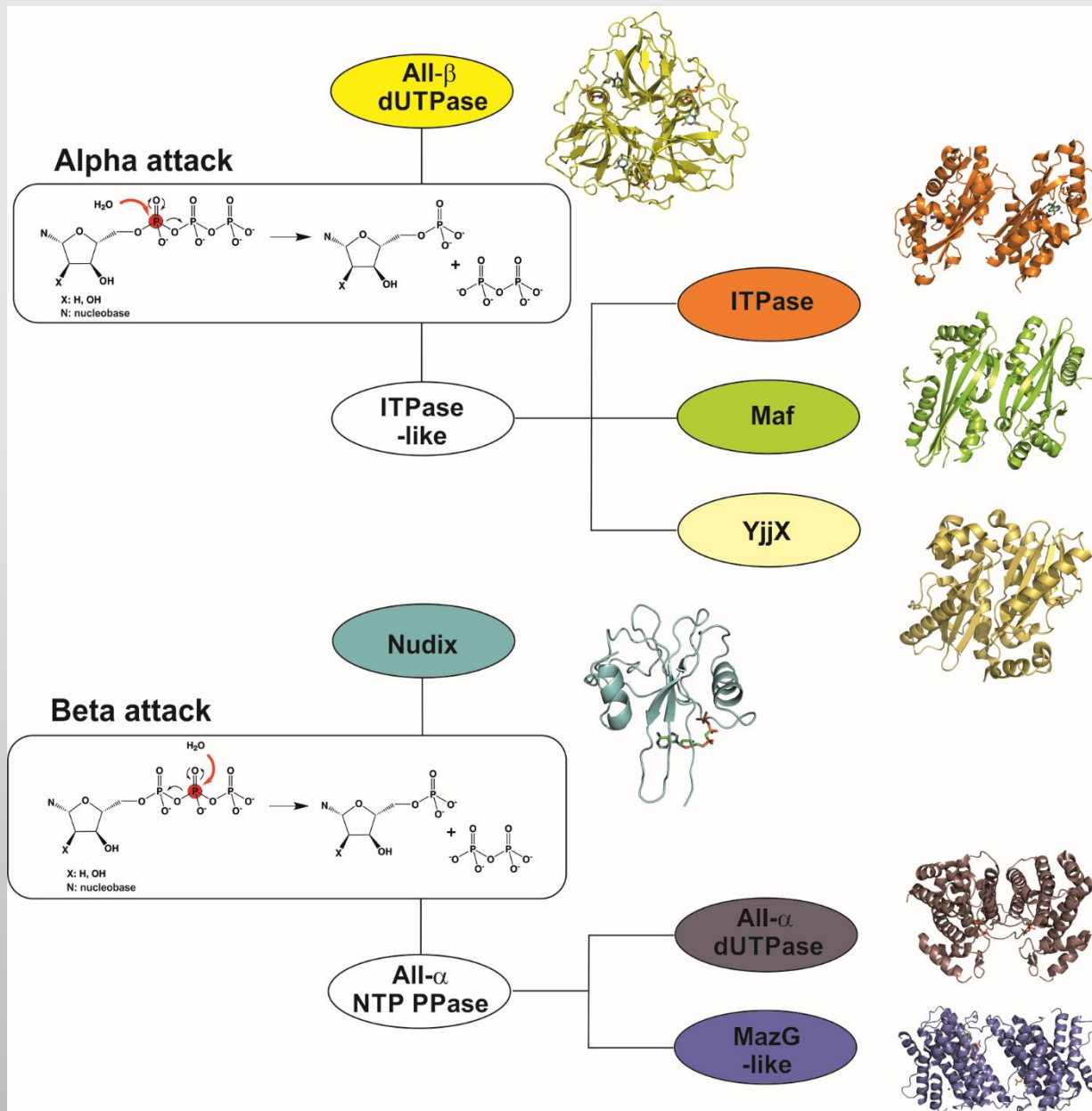


- Hungarian National X-ray Consortium for Structural Biology
- Vezető kutató: **Vértessy Beáta**
- Koordinátor: **Harmat Veronika** (MTA-ELTE)
- Résztvevők: 13 kutatócsoport (MTA TTK, ELTE TTK, BME, SE DE, SZE, MTA SZBK)
- MX és SAXS beamline (szinkrotron röntgenforrás) idők
- Első sikeres mérések (PSI, CH): NyL munkacsoportja



*Biostruct
Laboratórium*

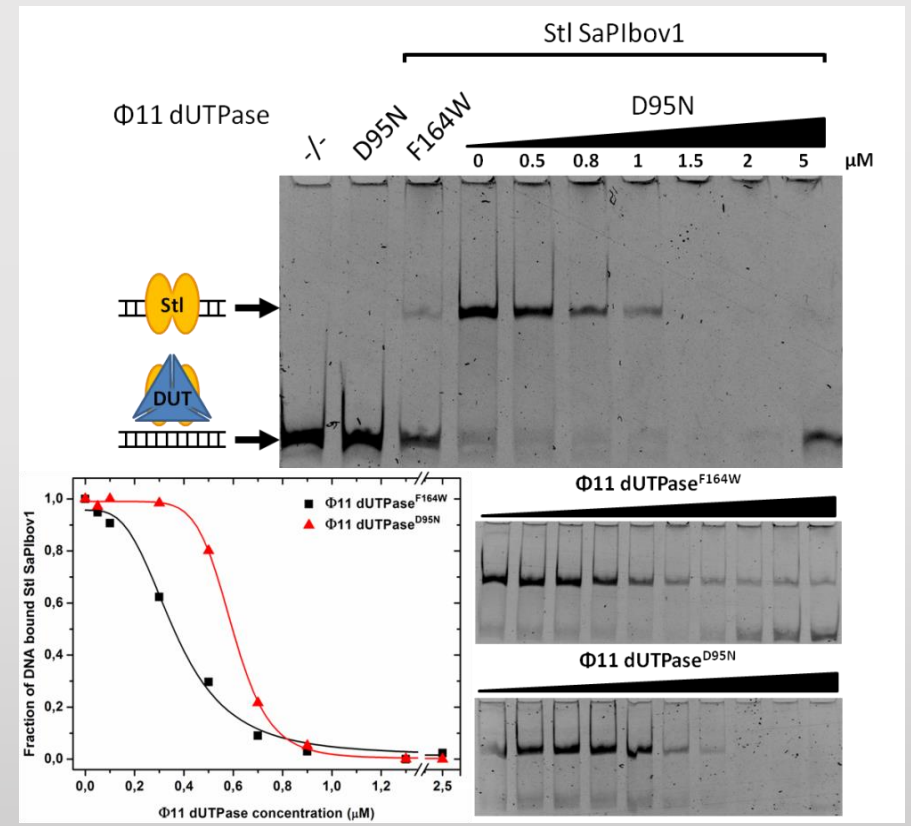
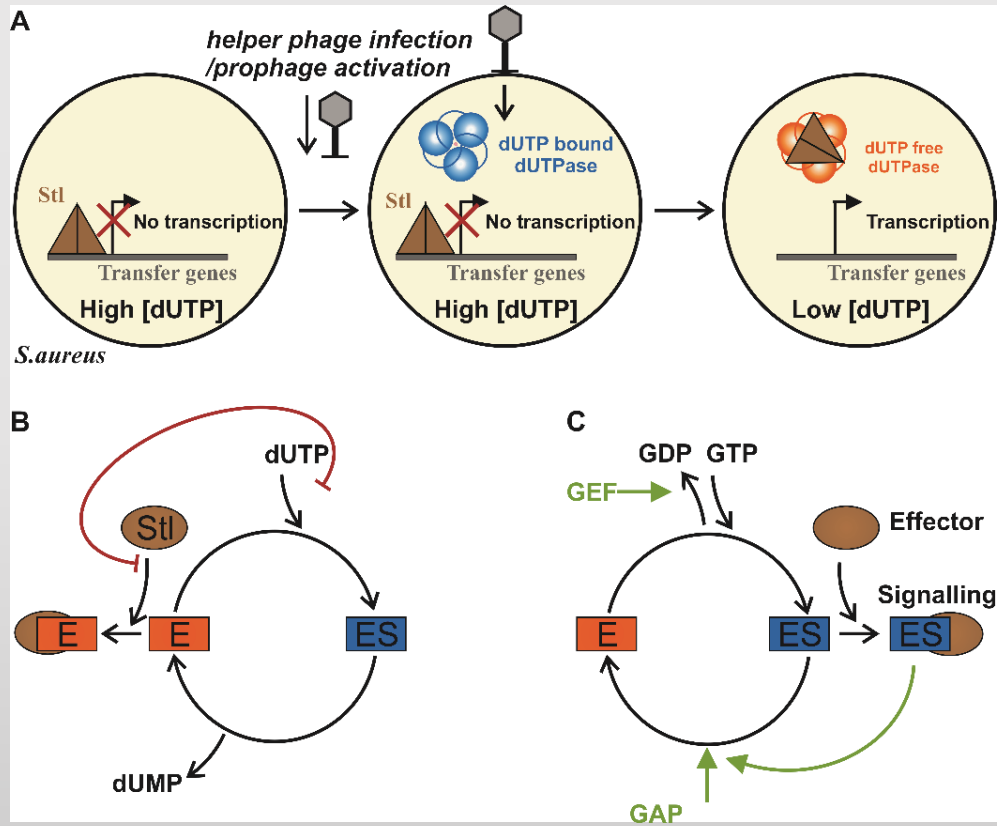
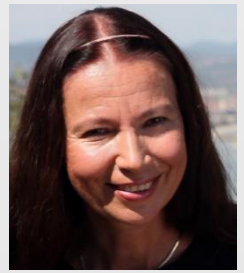
A genom integritásban fontos dNTPázok általános működési elvei



A reakciómechanizmust a nukleofil támadás pontos helye határozza meg.

Feltártuk ezen mechanizmus szerkezeti alapjait és evolúciós konzerváltóságát.

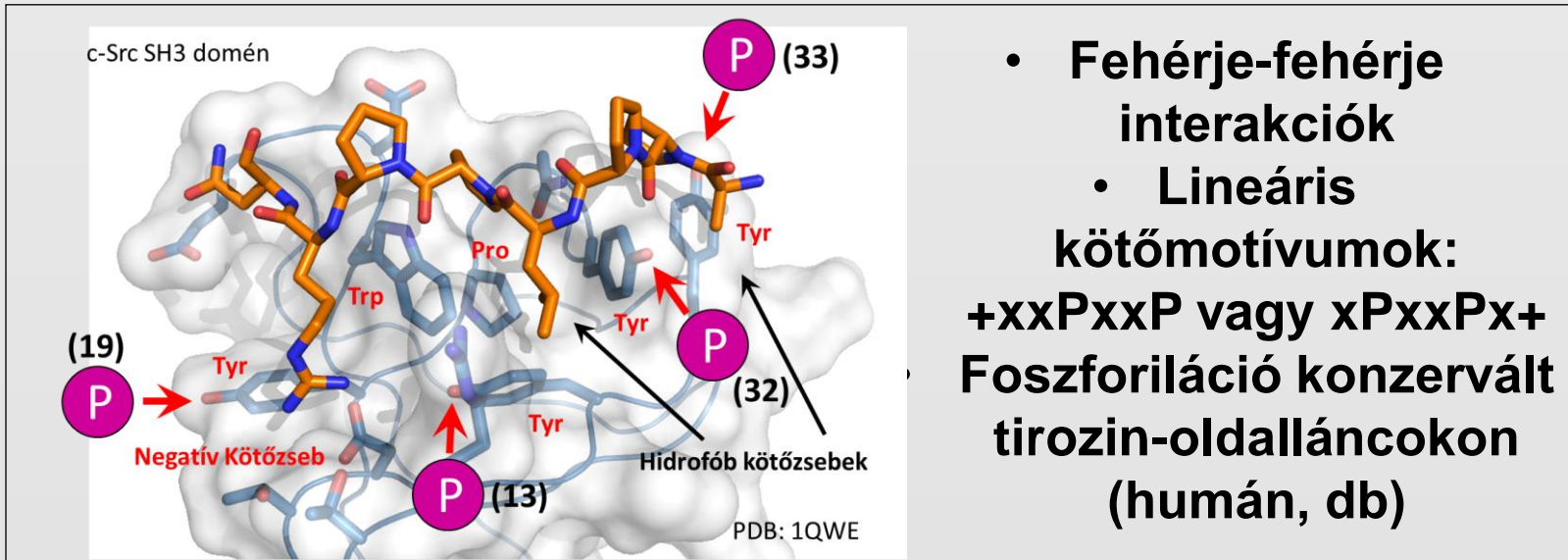
Staphylococcus patogenicitási sziget terjedésének mechanizmusa



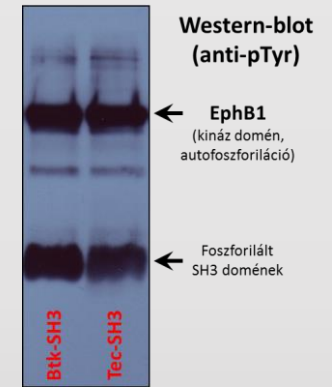
A genomi integritástól függő új mechanizmust írtunk le, ami hasonlóságot mutat a HIV vírus terjedési mechanizmusával, s csak az ép genommal rendelkező patogén elem adódik át.

Szabo et al NAR 2014,
Bendes et al előkészületben

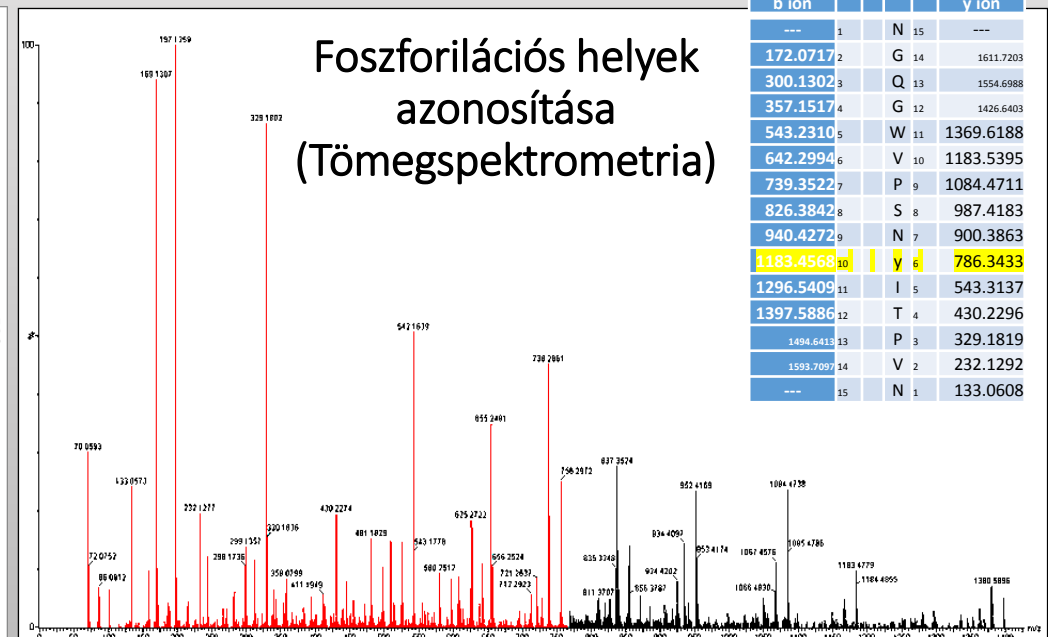
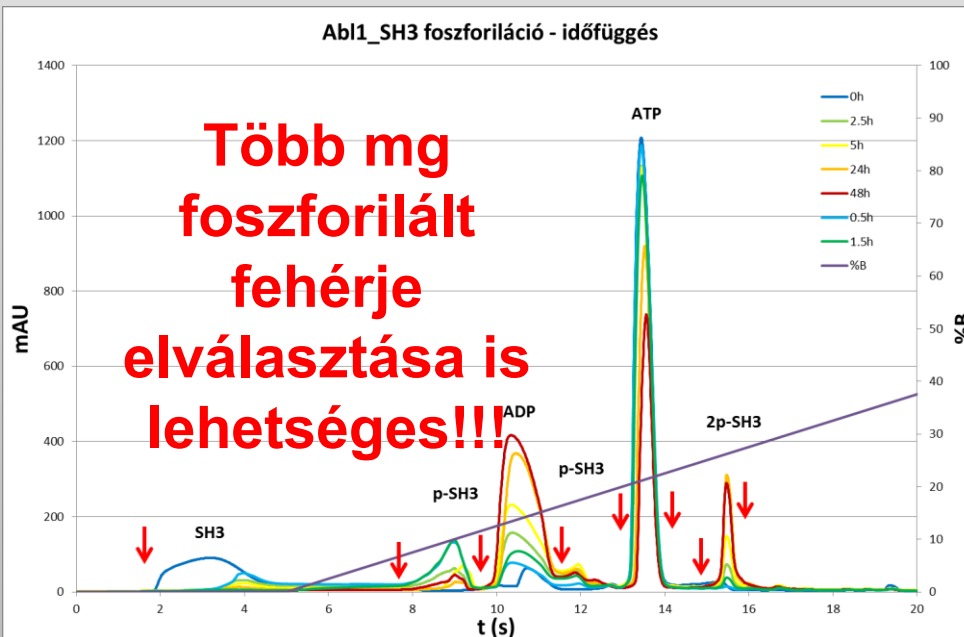
A tirozin-foszforiláció SH3 doménekre gyakorolt hatásainak jellemzése



In vitro foszforiláció *E. coli*-ban expresszált EphB1 kinázzal



In vitro foszforiláció követése - HPLC (anioncsere) -MS



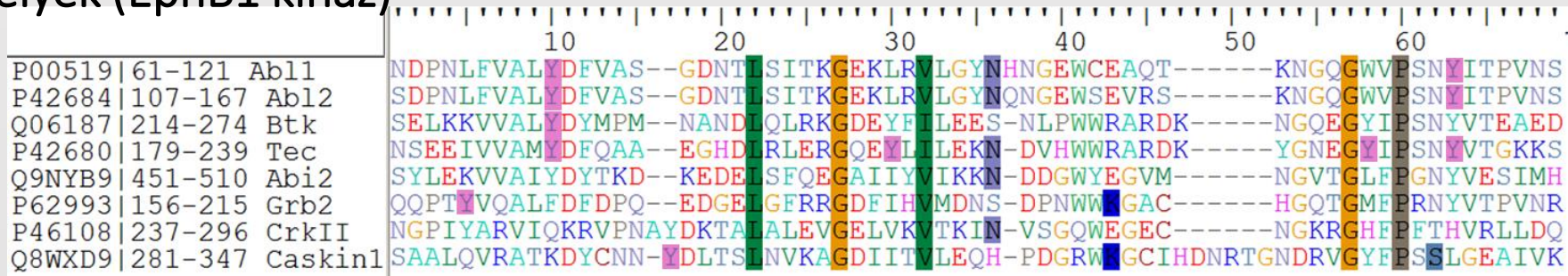
A tirozin-foszforiláció SH3 doménekre gyakorolt hatásainak jellemzése



Azonosított foszforilációs helyek (EphB1 kináz)

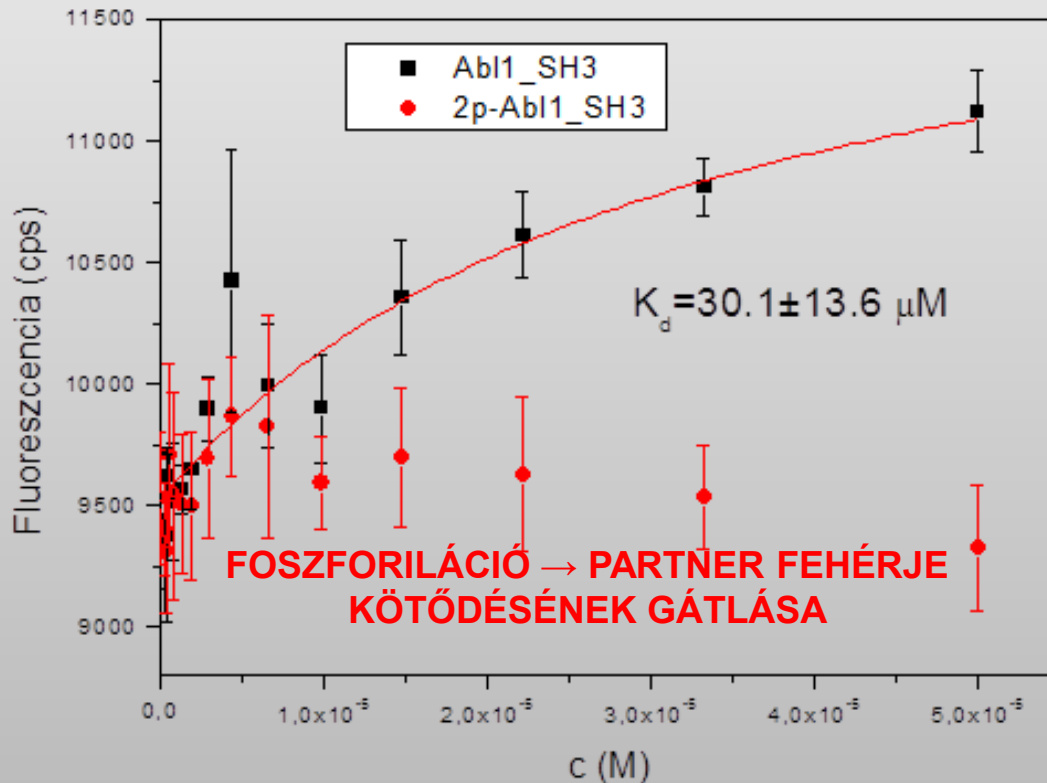
▼ → Ligandumkötő-árok
▼▼

Y → Foszfortirozin
▼▼▼



Ligandum kötés változásainak vizsgálata

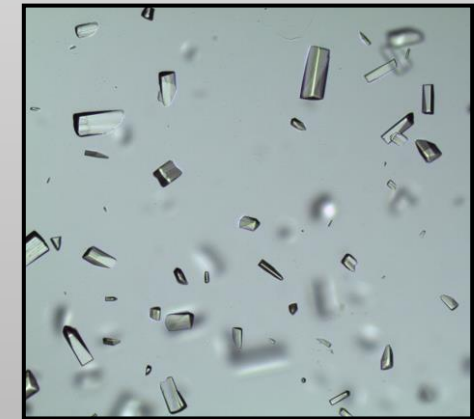
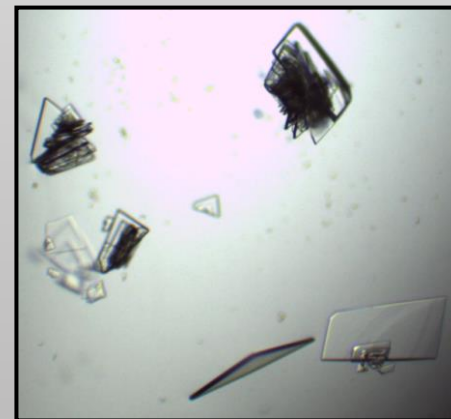
Abl1_SH3 és 2p-Abl1_SH3 titrálása 3BP1 peptiddel (Triptofán-fluoreszcencia)



Szerkezeti változások vizsgálata Krisztallográfia

2P-Abl1_SH3

2P-Abl2_SH3



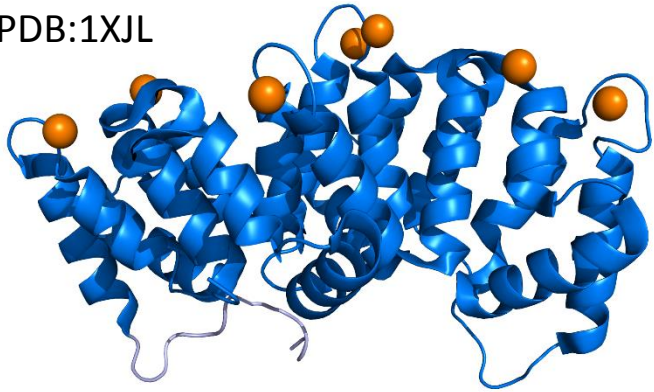
S100A4-annexinA2 komplex



- S100A4 és annexinA2 Ca^{2+} -kötő, metasztázisban szerepet játszó fehérjék

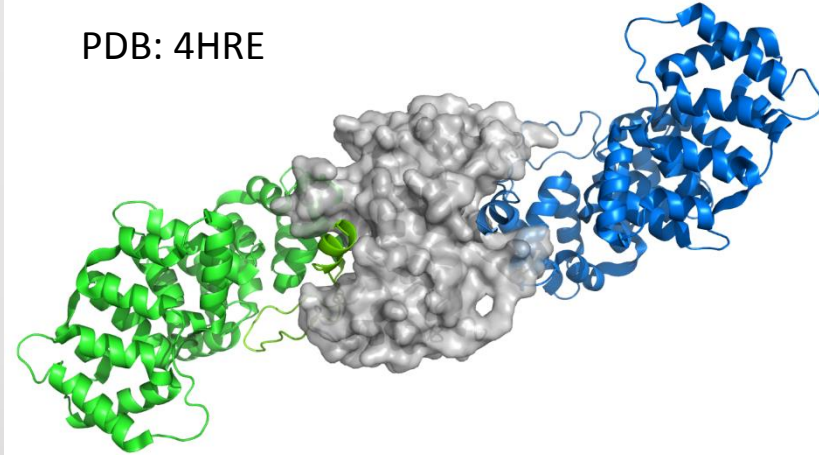
membrán felszín

PDB:1XJL

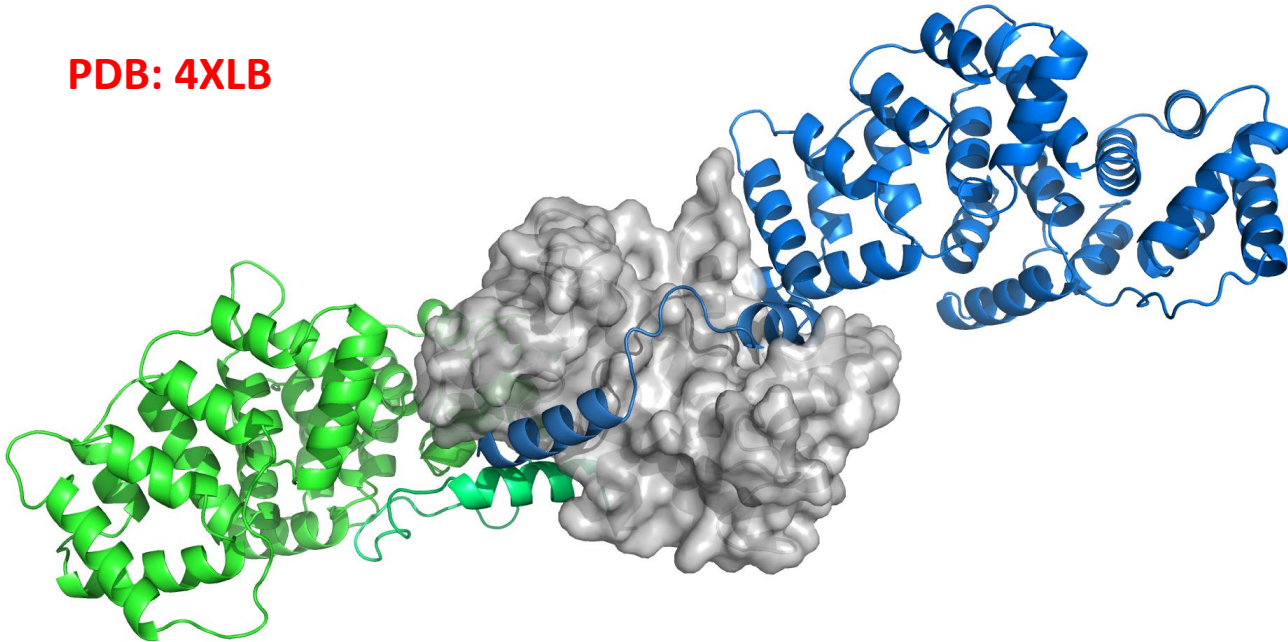


annexinA2

PDB: 4HRE



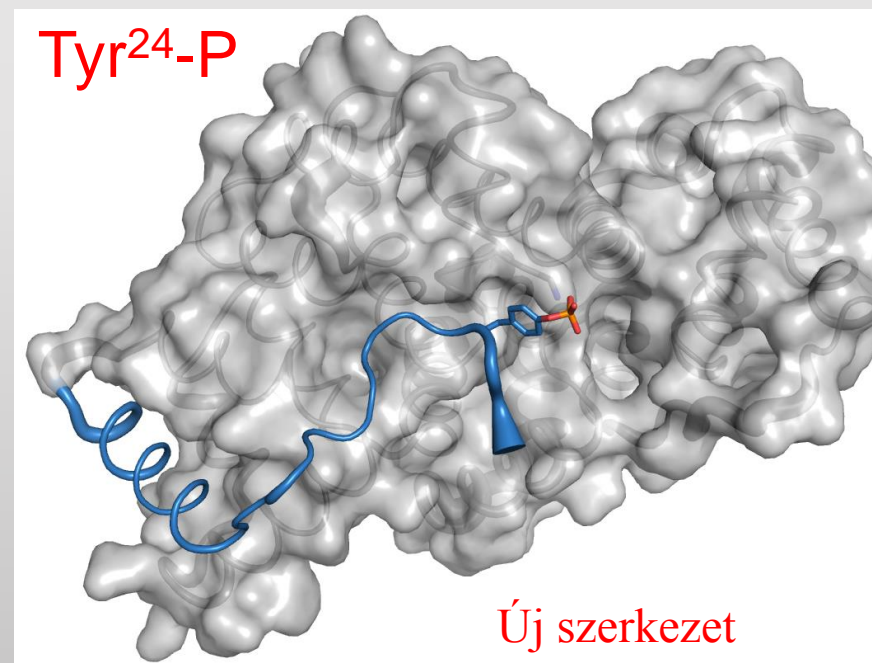
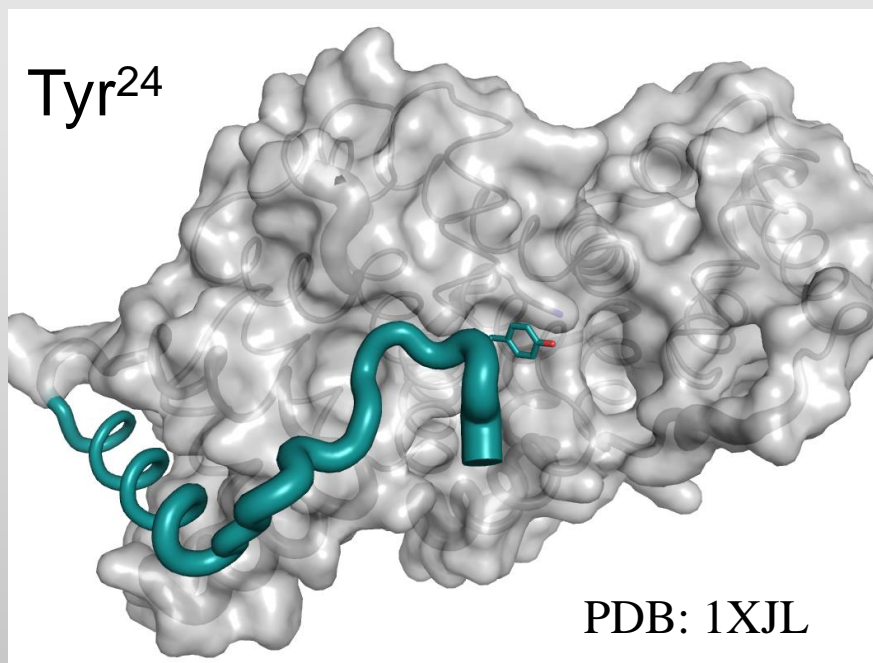
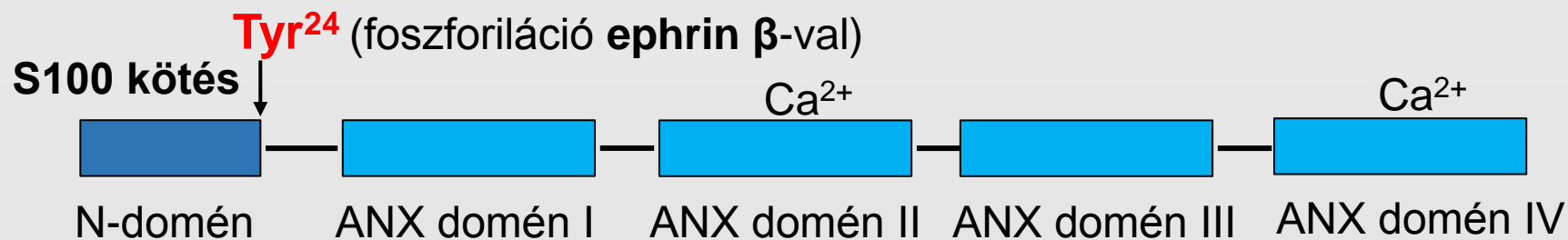
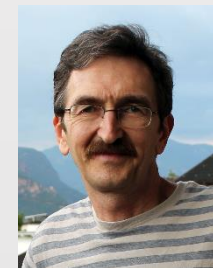
PDB: 4XLB



S100A10-annexinA2
(szimmetrikus) komplex

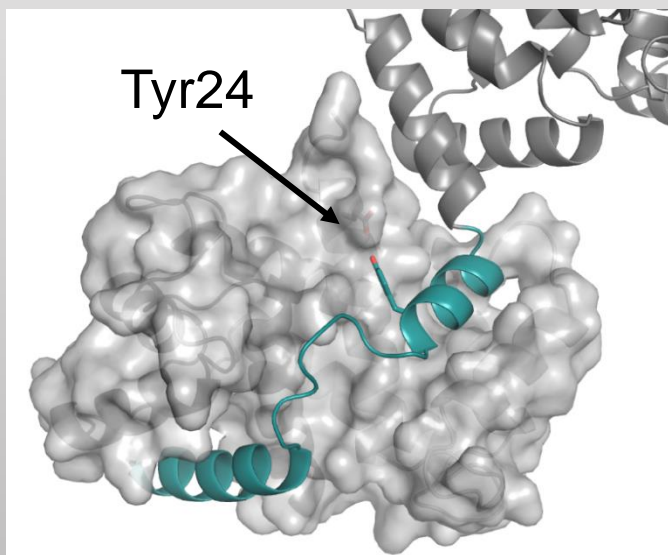
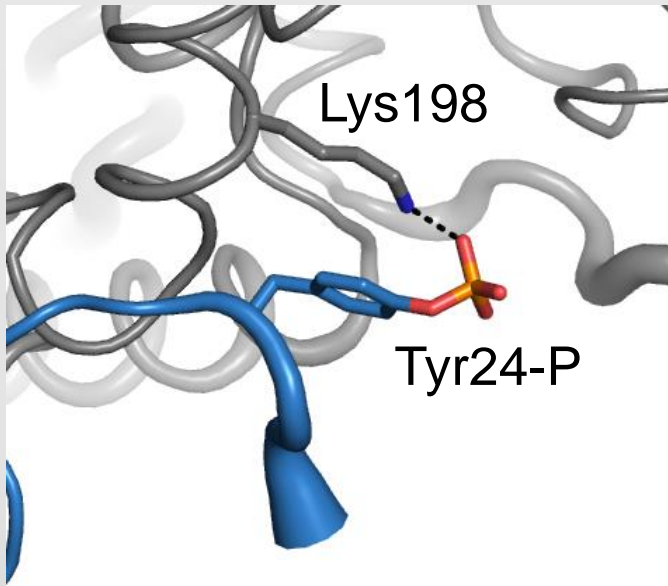
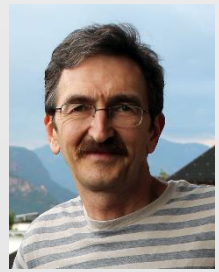
új szerkezet:
S100A4-annexinA2
(aszimmetrikus) komplex

AnnexinA2 Tyr-foszforiláció

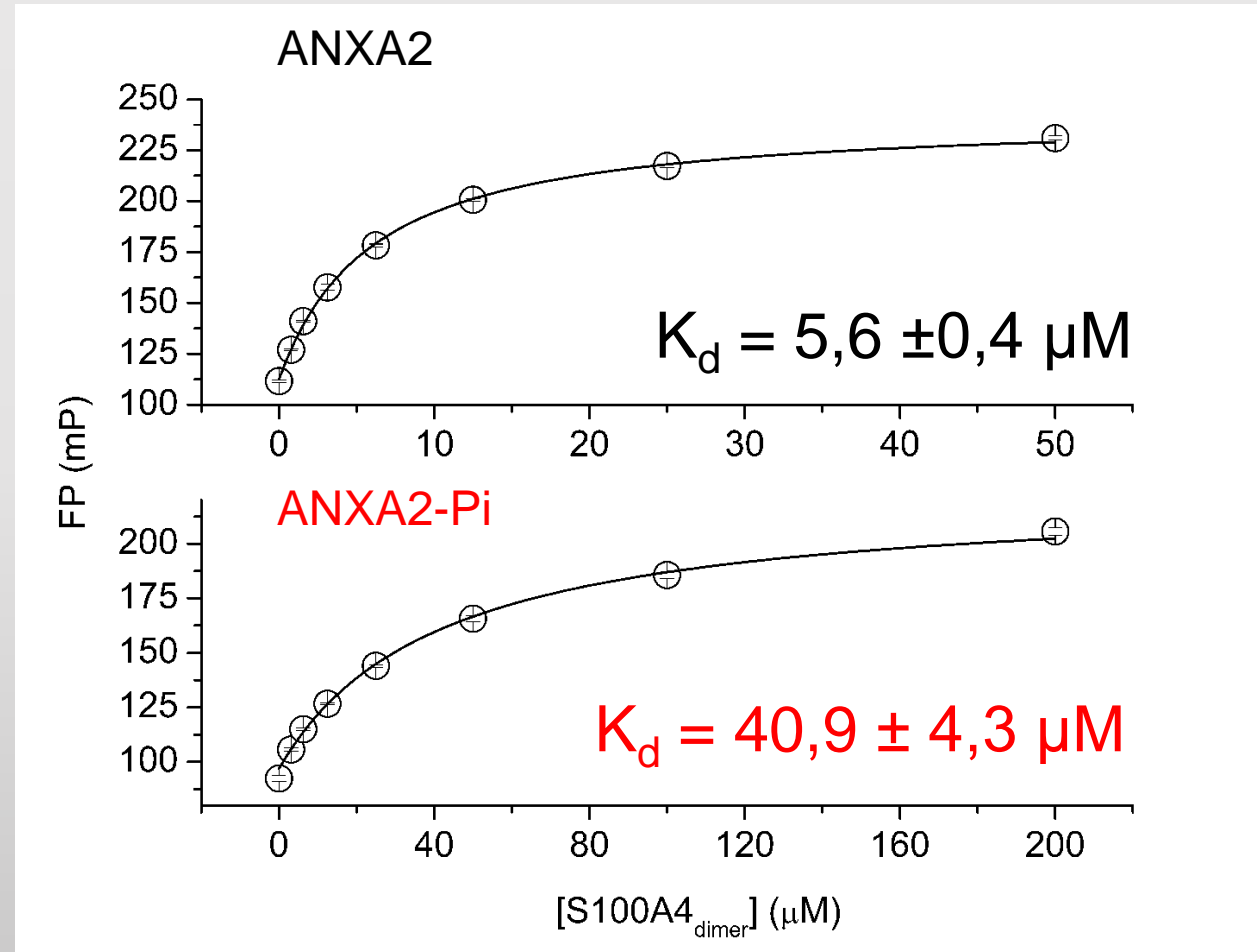


**A foszforiláció hatására az N-terminális hélix stabilizálódik
→ gyengébb S100 kötés**

AnnexinA2 Tyr24 foszforiláció hatás



S100A4-AnxA2

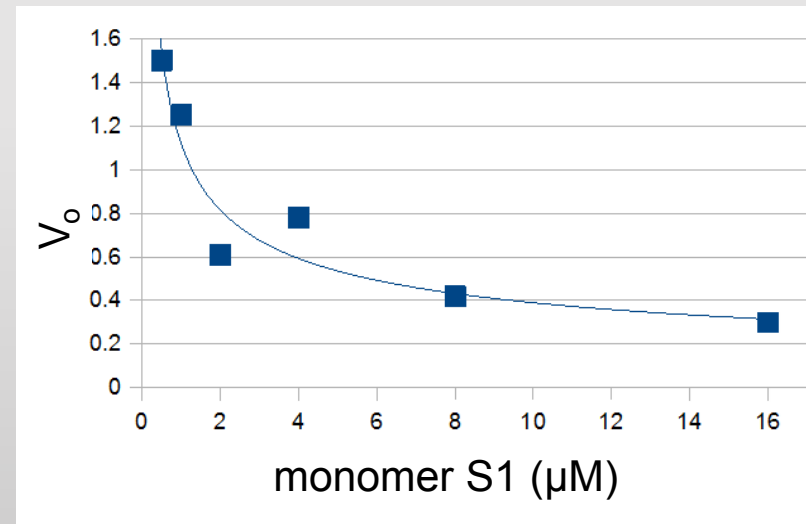
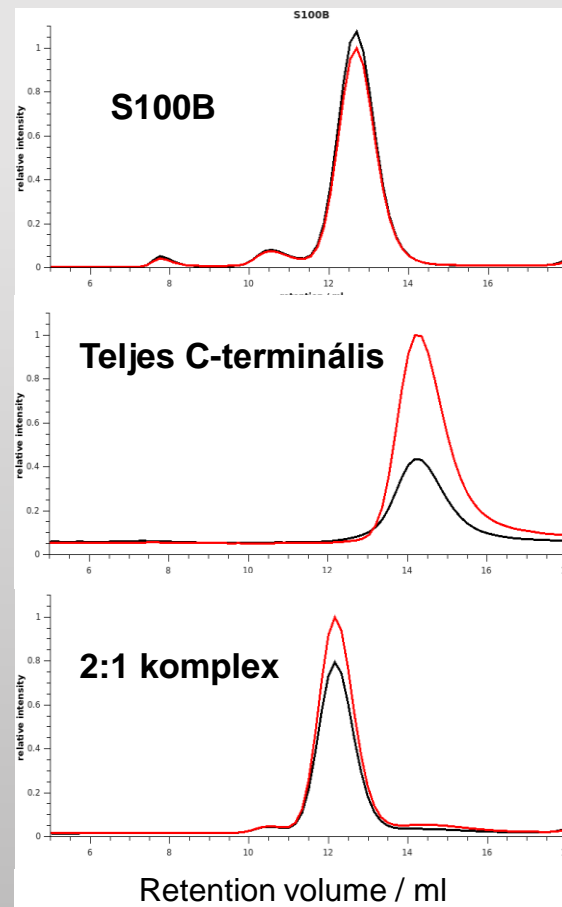
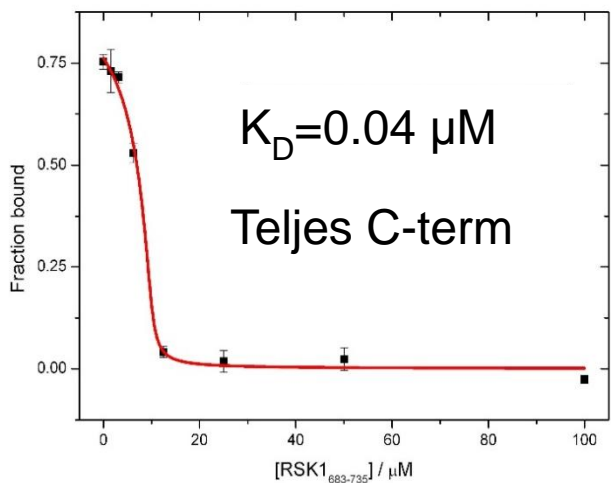
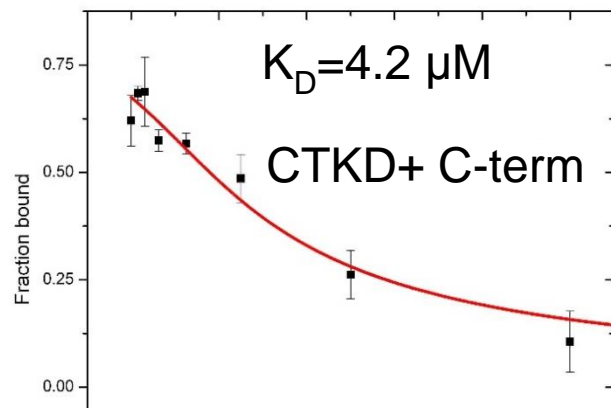
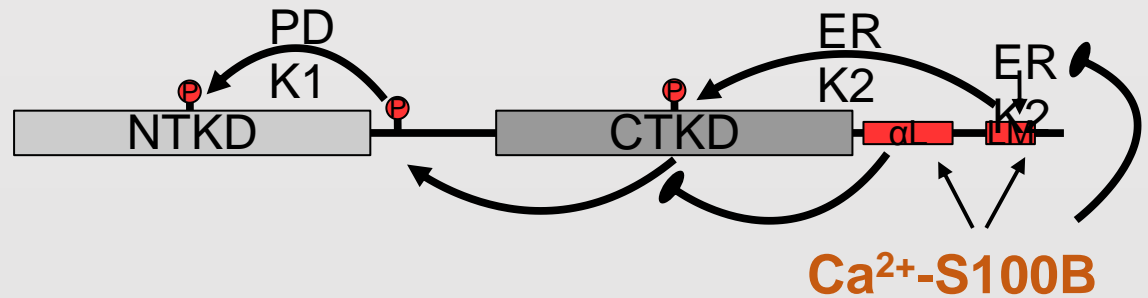


A Tyr24 foszforilációs ~10x csökkenti az S100A4 kötést

S100B-Rsk1 komplex: a Ras-MAPK és a Ca^{2+} -szignalizáció találkozási pontja?



- Melanóma sejtekben létrejövő komplex



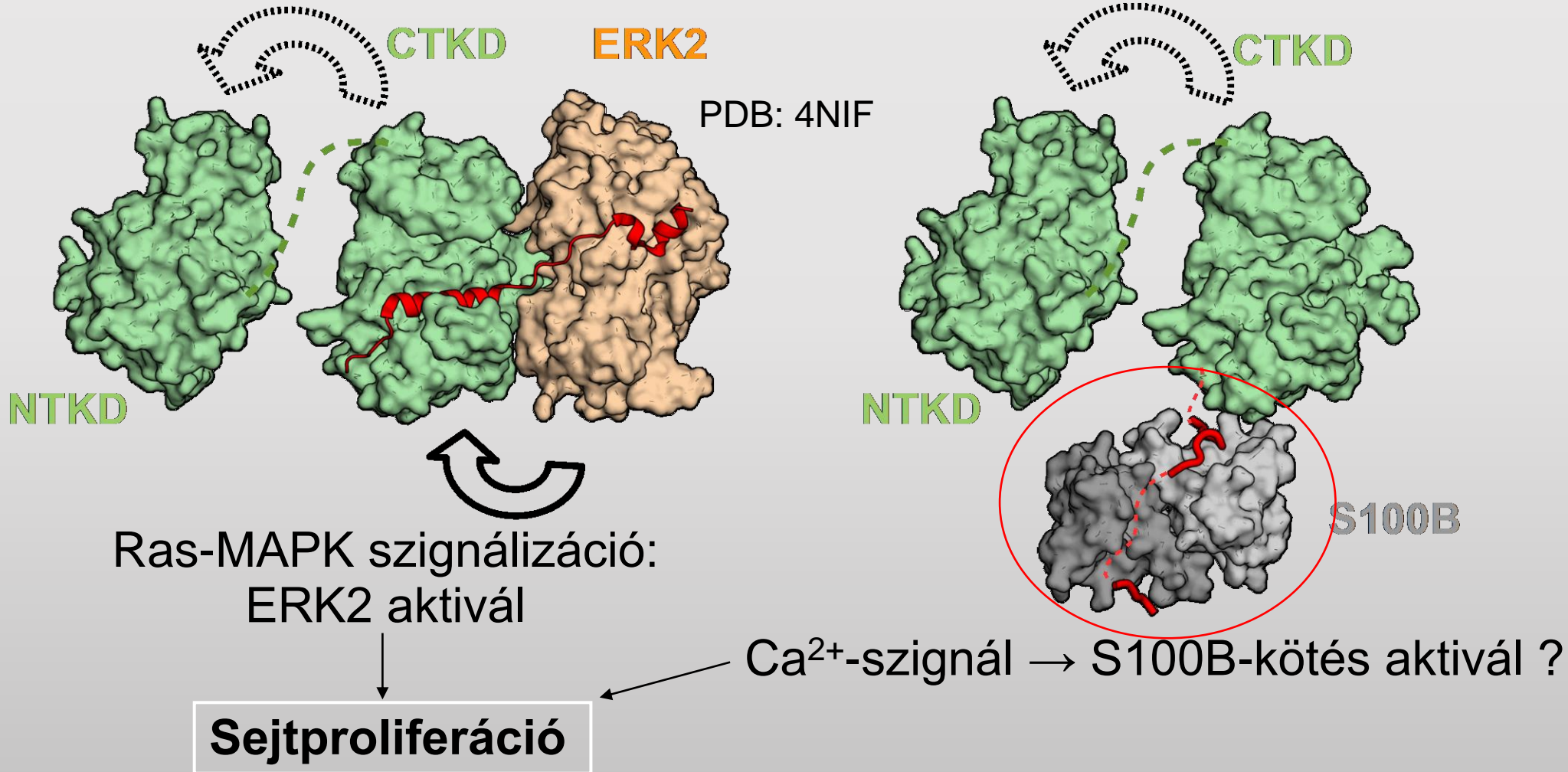
Az S100B gátolja az ERK2 aktiválást

S100B lánc: RSK1 = 2:1 (aszimmetrikus komplex)

S100B szerepe az Rsk1 aktivációban



- Új szerkezet: S100B-Rsk1 kötőpeptid komplex



*RSK1-ERK2 komplex: Alexa, Gógl et al
Reményi (2015) PNAS*

*S100B-RSK1 peptid komplex:
Gógl, Alexa, Reményi, Nyitray*

MedinProt támogatást megköszönő publikációk

1. **Róna G, Borsos M, Ellis JJ, Mehdi AM, Christie M, Környei Z, Neubrandt M, Tóth J, Bozóky Z, Buday L, Madarász E, Bodén M, Kobe B, Vértessy BG.** *Dynamics of re-constitution of the human nuclear proteome after cell division is regulated by NLS-adjacent phosphorylation.* Cell Cycle. 2014;13(22):3551-64. doi: 10.4161/15384101.2014.960740. PubMed PMID: 25483092.
2. **Róna G, Borsos M, Kobe B, Vértessy BG.** *Factors influencing nucleo-cytoplasmic trafficking: which matter? Response to Alvisi & Jans' comment on Phosphorylation adjacent to the nuclear localization signal of human dUTPase abolishes nuclear import: structural and mechanistic insights.* Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2014 Oct;70(Pt 10):2777-8. doi: 10.1107/S1399004714020501. Epub 2014 Sep 30. PubMed PMID: 25286861.
3. **Nagy GN, Marton L, Contet A, Ozohanics O, Ardelean LM, Révész A, Vékey K, Irimie FD, Vial H, Cerdan R, Vértessy BG.** *Composite aromatic boxes for enzymatic transformations of quaternary ammonium substrates.* Angew Chem Int Ed Engl. 2014 Dec 1;53(49):13471-6. doi: 10.1002/anie.201408246. Epub 2014 Oct 5. PubMed PMID: 25283789.
4. **Róna G, Pálincás HL, Borsos M, Horváth A, Scheer I, Benedek A, Nagy GN, Zagyva I, Vértessy BG.** *NLS copy-number variation governs efficiency of nuclear import--case study on dUTPases.* FEBS J. 2014 Dec;281(24):5463-78. doi: 10.1111/febs.13086. Epub 2014 Oct 25. PubMed PMID: 25283549.
5. **Szabó JE, Németh V, Papp-Kádár V, Nyíri K, Leveles I, Bendes AÁ, Zagyva I, Róna G, Pálincás HL, Besztercei B, Ozohanics O, Vékey K, Liliom K, Tóth J, Vértessy BG.** *Highly potent dUTPase inhibition by a bacterial repressor protein reveals a novel mechanism for gene expression control.* Nucleic Acids Res. 2014 Oct 29;42(19):11912-20. doi: 10.1093/nar/gku882. Epub 2014 Oct 1. PubMed PMID: 25274731; PubMed Central PMCID: PMC4231751.
6. **Nagy GN, Leveles I, Vértessy BG.** *Preventive DNA repair by sanitizing the cellular (deoxy)nucleoside triphosphate pool.* FEBS J. 2014 Sep;281(18):4207-23. doi: 10.1111/febs.12941. Epub 2014 Aug 18. Review. PubMed PMID: 25052017.
7. **Horváth A, Batki J, Henn L, Lukacsovich T, Róna G, Erdélyi M, Vértessy BG.** *dUTPase expression correlates with cell division potential in Drosophila melanogaster.* FEBS J. 2015 Mar 4. doi: 10.1111/febs.13255. [Epub ahead of print]- PubMed PMID: 25735890.
8. **Hirmondó R, Szabó J, Nyíri K, Tarjányi S, Dobrotka P, Tóth J and Vértessy BG.** *Cross-species inhibition of dUTPase via the Staphylococcal Stl protein perturbs dNTP pool and colony formation in Mycobacterium.* DNA Repair 2015 in press

Bírálat és beküldés alatt további 3 kézirat

PDB-be depozitált új térszerkezeti modellek:

- **4WRK:** The 3D structure of D95N mutant DUTPase from phage phi11 of *S. aureus* reveals the molecular details for the coordination of a structural Mg(II) ion
- **4XLB:** Complex structure of S100A4 and Annexin A2

További köszönetnyilvánítás

- Vértessy csoport
 - Leveles Ibolya



- Buday csoport
 - Radnai László



- Nyitray csoport
 - Kiss Bence
 - Ecsédi Péter
 - Gógl Gergő



- Reményi csoport
 - Alexa Anita

