**Szinergia összegző űrlap**

(a pályázók közösen ezt az űrlapot töltik ki)

* Adják meg a támogatott szinergia programjuk címét és szakmai fókuszpontját

**A podocin térszerkezete, dimerizációja és membrán-lokalizációja közötti kapcsolat.**

**Fókusz: NMR/fehérjeszerkezeti analízis adta lehetőség egy betegség mechanizmusának megértésében.**

* Adják meg a szinergia program keretében együttműködő partnerek nevét, tudományos fokozatát, tudományos besorolását, e-mail címét.

Harmat Veronika, PhD, egyetmi adjunktus, veronika@chem.elte.hu

Karancsiné Menyhárd Dóra, PhD, tudományos főmunkatárs, dmenyhard@chem.elte.hu

Tory Kálmán, PhD, egyetemi adjunktus, tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu

* Csatolják a MedInProt programnak köszönhetően elkészült tudományos közleményeik**,** szakmai megjelenésükbibliográfiai adatait, valamint e dokumentum pdf-ét**.** Minden publikáció esetében fejtsék ki max. 2 mondatban a MedInProt relevanciáját.

**Előadások:**

1. Tory K: Mutation-dependent recessive inheritance: a challenging phenomenon for geneticists. 24th Meeting of the European Society of Paediatric Clinical Research, Budapest, 2015.06.19-20. (felkért előadás)
2. Tory K, K Menyhárd D, Stéphanie W, Fabien N, Olivier Gl, Kerti A, Stráner P, Christelle A, Huynh Cong E, Tulassay T, Mollet G, Perczel A, Antignac C: Mutáció-dependens recesszív öröklésmenet *NPHS2*-asszociált nephrosis szindrómában. ‘Genetikai Műhelyek Magyarországon’ XIV. Minikonferencia, 2015.09.04. Szeged (felkért előadás)
3. Tory K: Mutation-dependent recessive inheritance: the fascinating transmission of the *NPHS2*-associated podocytopathy. The 22nd Budapest Nephrology School. 2015.08.26-31. Budapest (felkért előadás)
4. Tory K, K Menyhárd D, Stéphanie W, Fabien N, Olivier Gl, Kerti A, Stráner P, Christelle A, Huynh Cong E, Tulassay T, Mollet G, Perczel A, Antignac C: *NPHS2*-asszociált nephrosis: az első példa a mutáció-dependens recesszív öröklésmenetre a humán genetikában. Magyar Gyermeknephrológiai Egyesület 2015. évi kongresszusa. 2015.10.16-17. Szeged
5. Tory K, K Menyhárd D, Stéphanie W, Fabien N, Olivier Gl, Kerti A, Stráner P, Christelle A, Huynh Cong E, Tulassay T, Mollet G, Perczel A, Antignac C: Mutáció-dependens recesszív öröklésmenet *NPHS2*-asszociált nephrosis szindrómában. Magyar Nephrológiai Társaság XXXII. Nagygyűlése. 2015.11.12-14. Siófok
6. Tory K: Nephrogenetikai meglepetések. Tiszaparti esték. 2015.12.01. Szeged (felkért előadás)
7. Fejtsék ki pontosan, hogy a kutatási együttműködésük hogyan kapcsolódott az alább megadott MedinProt **fókuszpontok** legalább egyikéhez *(max. 300 szó)****.***

**A szteroid-rezisztens nephrosis szindróma leggyakoribb öröklött formája az *NPHS2* gén mutációjának következtében alakul ki. Az *NPHS2*-asszociált nephrosis autoszomális recesszíven öröklődik; oki terápiája nem ismert, minden esetben végstádiumú veseelégtelenséghez vezet. Az *NPHS2* gén által kódolt fehérje a podocin, egy membrán-asszociált fehérje, mely a podocyták résmembránjának alkotóeleme. Mutációi közül több ismerten megváltoztatja a lokalizációját. Korábban kimutattuk, hogy bizonyos transz-asszociált mutáció-párok a várttól eltérően viselkednek: dimerizációjuk megváltoztatja a patogenitásuk. Ezen, a hagyományos recesszív öröklésmenettől eltérő módon viselkedő párok a C-terminális régiót érintik, és a dimer szerkezetét változtatják meg. Munkánk arra irányult, hogy megértsük a dimerizáció struktúrájának megváltozását. Korábbi vizsgálataink arra utalnak, hogy ez a hatás úgy alakul ki, hogy a fehérje funkcionális formájának megfelelő dimer struktúra felépülése sérül bizonyos variánsok jelenlétében – látszólag ártalmatlan aminosav-cserék (pl. Ala/Val) jelentős szerkezeti változásokat okoznak. A dimerizáció a kölcsönható monomerek hosszú helikális régióinak egymásra tekeredésével zajlik – eredményeink szerint egy coiled-coil asszociáció jön létre.**

1. Foglalják össze **közérthetően** szinergia programjuk, és közös munkájuk eredményeit *(max. 300 szó).*

**A podocin a vese glomeruláris filtrációs rendszerének fontos alkotóeleme. Mutációi autoszomális recesszíven öröklődő, vizelettel történő fehérjevesztést (nefrózist) okoznak, mely évek alatt végstádiumú veseelégtelenséghez vezet. A podocin károsodása az öröklődő nefrózis leggyakoribb oka. Korábban kimutattuk, hogy az anyai és az apai allél által kódolt podocin – bizonyos C-terminális mutánsok kóros heterodimerjei révén – döntően befolyásolhatják egymás működését, akár olyan mértékben, hogy a hagyományos autoszomális recesszív öröklésmenettől eltérő öröklésmenetet eredményeznek. Jelen munka során a heterodimerizáció és a patogenitás kapcsolatát vizsgáltuk tovább. (1) Kimutattuk, hogy a C-terminális trunkáns podocinok (F344Lfs\*4, F344\*, L346Yfs\*2) intracelluláris elhelyezkedése endocitózis következménye, ugyanis az endocitózis gátlását követően ezen mutáns podocinok megjelennek a sejtmembránban. (2) Ezen hatást más membrán-elhelyezkedésű vad vagy akár mutáns podocinnal való együttes expresszió is biztosítani tudja, arra utalva, hogy az oligomerizáció stabilizálhatja ezen trunkáns podocinokat a sejtmembránban. (3) Érdekes módon a R286Tfs\*17 podocin, melyben a podocin C-terminális negyede hiányzik, erősen membrán-lokalizált, nem kolokalizálódik más mutáns podocinokkal, és nem is változtatja meg azok elhelyezkedését. Felvetettük ezen megfigyelések alapján, hogy erős homodimereket képez, ami a modellezés eredményeink alapján a frameshift szekvenciában megjelenő három cisztein között kialakuló diszulfid-hidak révén alakul ki. A közeljövőben Cys→Ser mutánsok létrehozását tervezzük, hogy kísérletileg is igazoljuk ezen kapcsolatok jelentőségét. (4) A különböző pontmutációk (A284V, A297V, V290M) és a vad típus fehérje coiled-coil doménjének stabilitásvizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a mutációk jelentős hőstabilitás-csökkenést okoznak. (5) Végül, a podocin oligomerizációját befolyásoló szerkezeti hatások vizsgálata céljából során sikerült a podocin C-terminális régióját a kristályosításhoz szükséges mennyiségben előállítani és - előkristályosítási kísérleteink alapján - nagy-felbontású szerkezet-meghatározásra alkalmas kristályok előállítása jelenleg is folyamatban van.**

1. Értékeljék és véleményezzék közös munkájukat (sikereiket, nehézségeiket, illetve azon ötleteiket, javaslataikat, amelyeknek köszönhetően a következő programok hatékonysága javulhat) *(max. 200 szó).*

Nagyon örültünk a lehetőségnek és valóban hasznosnak találtuk a megszokottól eltérő, széles körű együttműködést. Megismerve egymás gondolkodását, más szemlélettel tudtuk a kutatási eredményeinket értékelni, új kérdéseket megfogalmazni. A különböző „nyelvek”, szakzsargonok használata kezdetben nehezítette a konzultációt, de ezeket egységesítve, már ötvözni tudtuk szemléletünket, ami hatványozottan növelte kutatásunk hatékonyságát. Nem pusztán a kutatásban tudtunk előbbre jutni, hanem megismerve egymást, barátokra is leltünk.

1. Szabadon fogalmazzák meg a MedInProt kapcsán támogató és/vagy kritikus észrevételeiket. *(max. 200 szó)*

* az alapötlet fantasztikus, nagy élmény együtt dolgozni, egymástól tanulni
* fókuszpontok túl szűk területeket jelölnek meg
* fiatal kutatók (akiknek az anyagi segítség különösen nagy jelentőségű lehetne) kizárása azáltal, hogy a kiértékelés nagy részben tudományos metriákon alapul – nem szerencsés
* 2 fős együttműködés nem stimuláló eléggé, 3-4 fős csapatok sokkal szerteágazóbb kutatást tudnának végezni

***A szinergizmus szakmai fókuszpontjai, kiemelt kutatási témák****:*

1. *Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben,*
2. *NMR és MRI adta lehetőségek a fehérjék feltekeredésével kapcsolatos betegségek molekuláris hátterének megértésében,*
3. *Szabályozó fehérjék szerepe az öregedési folyamat(ok)ban,*
4. *Alkalmas nanorendszerek fejlesztése peptid- és fehérjealapú hatóanyagok stabilitásának és felszívódásának fokozása érdekében.*