

50

éves
a Biokémiai Tanszék

Az Eötvös Loránd Tudományegyetem
Biokémiai Tanszékének jubileumi kiadványa

2018



TÁMOGATÓK:



AP Hungary Kft.



50 ÉVES A BIOKÉMIAI TANSZÉK

*Az Eötvös Loránd Tudományegyetem Biológiai Intézet Biokémiai
Tanszékének jubileumi kiadványa*

Szerkesztők: Nyitrai László, Kardos József és Molnár Tamás

A címlapkép Micsonai András munkája.

Fotók: Gráf László, Nyitrai László, Kardos József, Venekei István



Tartalomjegyzék

<i>Nyitra L.: ELTE Biokémiai Tanszék: 50 év Szent-Györgyi Albert nyomdokain</i>	2
<i>A tanszék korábbi oktatói</i>	12
<i>A tanszék korábbi nem-oktató/kutató munkatársai</i>	13
<i>A tanszék most</i>	14
<i>A tanszéken folyó kutatások</i>	17
<i>MTA-ELTE Lendület Bioinformatikai Kutatócsoport</i>	17
<i>Neuroimmunológiai és Biomarker Kutatócsoport</i>	18
<i>Motorenzimológiai Kutatócsoport</i>	20
<i>Motor Farmakológia Kutatócsoport</i>	21
<i>Fehérje-fehérje Kölcsönhatások Szerkezeti Biológiája Kutatócsoport</i>	23
<i>Irányított Fehérjeevolúció Kutatócsoport</i>	24
<i>Jelenleg futó pályázatok</i>	26
<i>A tanszéken oktatott tárgyak</i>	28
<i>A tanszéken diplomát szerzett diákok</i>	29
<i>A tanszéken készült disszertációk</i>	32
<i>ELTE Biológia Doktori Iskola Szerkezeti Biokémia programja</i>	33
<i>A tanszéken PhD fokozatot szerzett diákok</i>	34
<i>Tudományos címek, díjak</i>	37
<i>Kovács M., Málnási Csizmadia A, Nyitra L.: Motorfehérjéssel az akadémiai díjig</i>	39
<i>Pál G.: Az ELTE Biokémiai Tanszék utóbbi 30 éve, ahogyan én láttam</i>	51
<i>Dosztányi Zs.: Rend és rendezetlenség a fehérjékben</i>	62
<i>Gráf L.: A kölcsönhatás természete: fehérjék és diákok</i>	66
<i>Jancsó, Nyitra L.: Endre Bíró - Following Albert Szent-Györgyi's footsteps in Budapest</i>	71
<i>Gráf László: AZ INTÉZET (1965)</i>	81
<i>Fotók a Tanszék életéből</i>	85
<i>Publikációs lista:</i>	88



ELTE Biokémiai Tanszék: 50 év Szent-Györgyi Albert nyomdokain

Nyitrai László

„You are as good as your proteins”
(Szent-Györgyi András)



Az 50 évet általában két emberöltőnyi időnek tekintik, a tanszékünk életében én mégis a harmadik „öltőt” képviselem. Alapító professzorunk, **Bíró Endre** és az őt követő **Gráf László** két-két évtizedig álltak a tanszék élén. Jómagam 2007 óta vagyok tanszékvezető. Az irodalmi nyelvben először Arany János által használt szép „emberöltő” szavunk valahol a varrás öltéseiből származik, s az egymásba öltődő nemzedékek szakadatlan sorára utal. S ha már ezzel a kifejezéssel, a generációk, az emberöltők egymásba fonódásával indítottam az évfordulós köszöntőmet, hadd magyarázzam meg már az elején a talán kihívónak

tetsző címet.

Miért is gondolom úgy, hogy a Biokémiai Tanszék kutatóiként az elmúlt 50 évben a kétségkívül legnagyobb magyar biokémikus, Szent-Györgyi Albert nyomdokain jártunk? Az ok leginkább Bíró Endre személyében rejlik, valamint a kutatási témáinkra és arra a tudományos ars poeticára is vonatkozik, amelyet Szent-Györgyi Albert honosított meg hazánkban. Ez utóbbi egyrészt a „nyitott laboratórium” szemléletet jelentette, azt a demokratikus szellemet, ami nyilvánvalóan hozzájárult a Szent-Györgyi csoport híres szegedi eredményeihez. Másrészt azt a hozzáállást a fiatalokhoz, az oktatáshoz, a következő kutatói generációkhoz (az „emberöltőkhöz”), ami a jövőre nézve a szigorúan vett tudományos eredményei mellett a Szent-Györgyi iskola talán legfontosabb továbbviendő öröksége volt.



Bíró Endre 1941-ben szerzett diplomát a szegedi (akkori nevén Horthy Miklós) Tudományegyetemen fizika-kémia tanári szakon. A háború poklából, munkaszolgálatból hazatérve 1945 tavaszán egy újsághirdetés alapján jelentkezett a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem Orvosi Fakultásán Szent-Györgyi Albert vezetésével éppen akkor megalakuló Biokémiai Tanszékre.

Felvételt nyert, s mielőtt a csoport tagjainak zöme 1947 végére a rosszra forduló politikai légkör miatt Szent-Györgyi Albert aktív közreműködésével elhagyta az országot, Bíró Endre magába szívta a már említett kutatási mentalitást. Sőt, komoly szakmai eredményt is elért azzal a **Szent-Györgyi Andrással** együtt, akiről a későbbiekben még írni fogok (s akitől a mottóul választott mondás származik). Az időközben Eötvös Loránd nevét felvett Tudományegyetem (amelyből a Semmelweis Orvostudományi Egyetem 1951-ben kivált) Bíró Endrét 1953-ban felkérte egy „Állatbiokémia Tanszék” megalakítására a Természettudományi Karon. A tervekből csak egy Biokémiai csoport lett a Származás és Örökléstan Tanszéken belül, s másfél évtizedet kellett várni, amíg végül 1968-ban megalakult a most 50 éves Biokémiai Tanszék. Bíró prof (ahogy mi, munkatársai hívtuk őt, míg barátainak „Zebi” volt) kimagasló emberi kvalitásairól, a tanszék

megalakításának történetéről, az alapítókról és az első 20 év eseményeiről az ünnepi kiadványban Jancsó Ágnes volt kolléganőmmel közösen jegyzett angol nyelvű életrajzi cikkünk-ből tájékozódhat az olvasó (ld. 71. oldal).

Ez volt a **Biokémiai Tanszék Bíró-korszaka**, az izomfehérjék, a miozin és az aktin kutatásának időszaka. Ezen a témán dolgozott a tanszék összes munkatársa, s nyugodt szívvel állíthatom, hogy világszínvonalon, egy jottányit sem elmaradva a világ bármely táján ugyanezen a témán dolgozó kutatóktól. Bíró Endre saját kutatási eredményei közül a miozin alfa-helikális szerkezetű „rúd régiójával” kapcsolatos eredményeit emelem ki, amelyről az izomfehérje-kutatás történetének egyik legjelentősebb, „The Mechanism of Muscle Contraction” címmel a Cold Spring Harbor szimpózium sorozat keretében 1972-ben megtartott konferencián számolt be, amelyet James Watson nyitott meg, s a díszelőadója Szent-Györgyi Albert volt.

Hadd nevezem meg az indulás szemtanúit és a Bíró-iskola képviselőit, akik részben még ma is a körünkben vannak, röviden megemlítve azt is, hogy mivel kerültek be „másodgenerációs” Szent-Györgyi Albert utódként az izombiokémia történetének annaleseibe.

Mühlrad András volt Bíró prof jobbkeze, aki a '70-es évek elején Izraelbe távozott, de még ma is, nyugdíjasan, aktív izomfehérje-kutató. Elsősorban az aktin szerkezet-funkció kutatása terén ért el figyelemreméltó eredményeket (150 publikációval). Korábban gyakran járt vissza a tanszékre, s reménykedünk, hogy a mostani ünneplésünkön is jelen lesz.

Bálint Miklós a miozinmolekula „funkcionális anatómiájának” feltárásával szerzett magának szakmai hírnevet (25 cikk fűződik a nevéhez erről a területről), de legtöbbit az a sok száz biológus hallgató köszönhet neki (beleértve a jelenlegi tanszékvezetőt is), akikkel lelkes és naprakész előadásaival egy életre megszerettette a biokémiát és molekuláris biológiát, s belénk plántálta a Szent-Györgyi-féle kutatási szellemet (amit ő maga értelemeszerűen Bíró Endrétől tanult meg). Ezekon a sorokon keresztül köszöntöm Bálint tanár urat 80. születésnapja alkalmából, amit idén nyugdíjasként, egészségben ünnepelhetett!

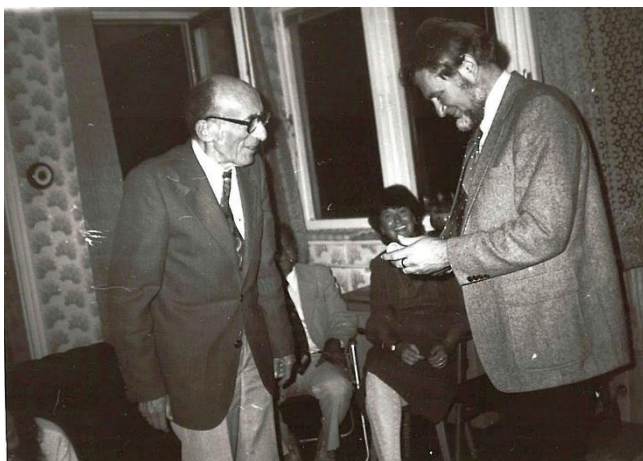
Hegy György örökifjú emeritus professzorként, túl a 75. évén ma is aktív kutatója a tanszéknek, oktat is, nem is beszélve a „tanszék örökös főszakácsa” címétől (maradjon is még így soká!). Az ő szerepe a tanszéken a kezdetektől a műszerek felügyelete, nem egyszer megújítása, javítása, karbantartása volt, nem kis hozzáértéssel (ld. még a Bíró fejezetben leírtakat is). Ha bárkinek, bármikor ilyen irányú segítségre volt és van szükség, „Gyuri bácsi” (ahogy diákjaink kedveskedve hívják) jön és megoldja a problémát. Szakmai eredményei közül a korai időkből az aktin hisztidin-40 oldalláncának szelektív módosítását és az aktin az aktin ATP-kötőhelyének biokémiai módszerekkel történő azonosítását emelem ki.

Hegy Gyuri az említett eredményt egy, az alapítás körül a tanszékhez kerülő vegyész végzettségű kollégánkkal, **Szilágyi Lászlóval** együtt érte el. Szilágyi Laci a „tanszék esze” volt mindig, aki például a legkacifántosabb miozin kinetikai elméletet is sokkal hamarabb megértette, mint mi, többiek. Szilágyi tanár úr nyugdíjasként is nagyon komoly oktatási segítséget nyújt a tanszék számára. Egy izgalmas szakmai eredménye, már a Gráf-korszakból, hogy egy humán tripszinogén kódoló régiójában egy nem kanonikus start kodont azonosított.

Az alapítók között volt a 2009-ben elhunyt **Fábián Ferenc** is, aki többek között a miozin ATP-áz aktivitás részleteit vizsgálta, s aki 1983-tól az akkori nevén Gödöllői Agrártudományi Egyetem Biokémiai Tanszékét erősítette oktatóként nyugdíjba vonulásáig.

Végül az alapítók között volt egy pipázó, a lelkes és szisztematikus kutatás mellett remek novellákat író fiatal vegyész szaklaboros (ld. egyik írását a kiadványunkban), **Gráf László**, a tanszék majdani második „öltője”, aki Bíró prof tanítványaként a miozin rúd limitált proteolízisével foglalkozott (ugyanazon témával, amivel majd a harmadik tanszékvezető is kezdi a pályáját, Bálint Miklós tanítványaként, másfél évtizeddel később).

A Bíró Endre-iskola tehetséges kutatóiként megemlítem azokat a kollégákat, akiket Bíró Endre visszavonulását követően külföldre vetett a sors. **Ajtai Katalin** 1988-tól a Mayo Klinikán (Rochester, USA) folytatta izomfehérje kutatásait, együttműködve többek között Mühlrad Andrással is. **Pintér Katalin** a '80-as évek végétől az Oxfordi Egyetem kutatója lett. **Jancsó Ágnes** szintén a '80-as évek végétől az Egyesült Államokban dolgozott (többek között Szent-Györgyi András munkacsoportjában, a '90-es évek elején, együttműködve a jelenlegi tanszékvezetővel is). **Mócz Gábor** a '80-as évek első felében hagyta el az országot, s jelenleg a Honolului Egyetem professzora (és fluoreszcens fehérjékkel foglalkozik).



Bíró Endre a tanszékvezetői stafétát Gráf Lászlónak 1986-ban adta át egy „házibulin”, Ajtai Katalin lakásán (ld. a mellékelt fotón), s ezzel kezdetét vette a Biokémiai Tanszék **Gráf-korszaka**. Ezt a korszakot a továbbélő izomkutatás mellett a szerinproteázok és inhibitorainak kutatása fémjelezte. Ezen túlmenően, nagyrészt Gráf László jóvoltából lépett szintet kutatásmódszertan tekintetében a tanszék, azáltal, hogy Kaliforniából (a UCSF-ről, ahol

William Rutter csoportjában dolgozott) hazahozta és Magyarországon a fehérjekutatásban elsőként csatasorba is állította a géntechnológia fegyvertárát. Ez igen komoly teljesítmény volt, s a tanszék akkori szinte teljes gárdája az új módszerek bővületében élve saját kezűleg járult hozzá a kollektív sikerhez. Erről a hőskorról a Biokémia folyóiratban Szilágyi László tollából jelent meg élvezetes beszámoló (**Biokémia 36/2, 77**).

Gráf László nagy formátumú kutató, akit nem lehet megkerülni, ha majd valaki a jövőben megírja a '80-as és '90-es évek magyar biokémiájának a történetét. Ha a sors keserű játéka nem szól közbe, s egy sikertelen térdműtét miatt nem lenne mozgásában korlátozott, most is aktív kutatással csillapítaná tudásszomját és részt venne a tanszéki és szélesebb körű tudományos közéletben is. Szakmai eredményeiről és sokoldalú, a világot egészében látni és megismerni vágyó személyiségéről a Biokémia folyóiratban a 70. születésnapjára megjelent írásomat (kissé rövidítve) citálom ide (**Biokémia 36/2, 72**):



„Gráf László, a hazai biokémia egyik legszínesebb egyénisége, az ELTE emeritus professzora, Széchenyi-díjas akadémikus 70 éves. Ő a «kalapos karizma», ahogy egyik tanítványa (Reményi Attila, korábban a Biokémiai Tanszék kutatója) nevezte. Nagykarimájú, mondhatnám „karizmájú” kalapjai messze földön híresek – amint azt Bér Rudinó festőművész róla készült rajza is megörökíti.

Ő egy reneszánsz ember, ahogy a tiszteletére az ELTE Harmónia termében megrendezett „Friends and Science” szimpózium egyik amerikai meghívottja nevezte. Honnan erednek ezek az elnevezések, miért is olyan érdekes személyiség Gráf László? A kutatás szenvedélye mellett a természetre történő rácsodálkozás, kíváncsiság, filozofálás és a gyűjtőszennvedély embere – legyenek ezek a tárgyak kövek, természet faragta faágak, csontok, Gráf László irodája egy természetrajzi gyűjtemény benyomását kelti. Ráadásul kiváló fotós is. A tanszékvezetői irodájának ablakából (melyet ma én „bitorlok”) készített fotókból évekkel ezelőtt nagy sikerű kiállítást rendezett az ELTE-n „Hajnali részegség” címmel. De az irodalommal is kacérkodott már [lásd pl. **Biokémia 36/2, 107**]. Személy szerint nagyra értékeltem a fehérjetudomány és a művészet kapcsolatának vizuális bemutatásáról az utóbbi években kifejtett tevékenységét. Elég itt utalnom az ELTE Gömbaulájában és az MTA székházában képzőművészek bevonásával 2009-ben megszervezett „A fehérjék színes világa” című kiállításra és a hozzá kapcsolódó előadóülésre. 75. születés-napjára a tanszéki munka-társai Albertus Seba *Locupletissimi rerum naturalium thesauri* című híres metszetgyűjteményének faksimile kiadásával leptük meg – hogy miért, az a fentiek alapján talán érthető”.



A Biokémiai Tanszékre történő (vissza)kerülése előtt peptidkémikusként dolgozott. Ebből az időből a legfontosabb felfedezései az adrenokortikotróp hormon helyes aminosavszekvenciájának leírása és a β -lipotróp hormon felfedezése volt.

A Biokémiai Tanszéken elért eredményeit az ünnepi kötetünkben ő fogja összefoglalni. Én hozzáteszem még, hogy a tanszékvezetői időszakában (1986-tól 2007-ig), a kutatói tevékenysége elismeréseként 1998-ban Széchenyi-díjat kapott. A Magyar Tudományos Akadémia 1993-ban választotta levelező, 2001-ben rendes tagjai sorába. Iskolateremtő tevékenységéért 2010-ben Sziárd Leó professzori ösztöndíjban részesült.

Mit hozott a fentebb említettekén kívül a Gráf-korszak a tanszék életébe? Ki kell emelnem a PhD iskolák megjelenését, azon belül az először külön iskolaként indult, majd a Biológia

Doktori Iskola részévé vált, Gráf László által alapított **Szerkezeti Biokémia Doktori Program** jelentőségét. Ez a doktori iskola legnagyobb programja, amely az összes biológus PhD-k egyharmadát adta, ez idáig összesen több mint 130-at, amelyből 55-en a tanszéken végezték a fokozatszerzéshez vezető kutatómunkájukat. A Gráf-korszak alatt a tanszék kutatócsoportjainak száma és diverzitása is növekedett, szakmai eredményeink továbbra is figyelemreméltóak voltak, tartottuk, tartjuk a helyünket a hazai és nemzetközi biokémiai műhelyek között.



Üde szakmai színfoltként a '80-as évek második felében néhány évig a tanszék kötelékében dolgozott a matematikusból a Csányi Vilmos vezette Etológiai Tanszéken keresztül hozzánk került **Nagy András**. A Gödi Biológiai Állomás területén önállóan létrehozott egy kísérleti embriológia laboratóriumot, ahol már 1989-ben egérembrióból származó embrionális őssejt tenyészetet tudtak fenntartani. Később a torontói Mount Sinai Kórház kutatóközpontjába került, s azóta ott végzi világszínvonalú kutatásait. 2009-ben felkerült a Scientific American magazin 10-es toplis-tájára (Bill Gates társaságában), amelyen azok a személyek szerepelnek, akik a szerkesztőség szerint a legtöbbet tették az orvostudomány, a közegészség és a környezet védelmének érdekében. Az 50. évfordulós ünnepségünket jelenlétével és előadásával is megtisztelti.

A tanszékünkön néhány évet eltöltött kollegáink közül megemlékezem még az 2011-ben fájdalmasan korán elhunyt **Rónai András** farmakológusról, aki kutatómunkája mellett szarkasztikus humorával teremtett különleges tanszéki hangulatot.



Végül, de nem utolsósorban az 50 évünket összefoglaló kiadványban meg kell neveznem azt a kutatót, aki ugyan formálisan nem tartozott a tanszék állományába, de tiszteletbeli professzorként tekintettünk mindig rá. Az ELTE TTK Professzor emeritusáról, az MTA Biológiai Osztály volt elnökéről, de számunkra leginkább az Enzimológiai Intézet volt igazgatójáról, szoros együttműködő partnerünkről és több évtizeden át a biológusok számára biofizikát oktató **Závodszy Péter** akadémikusról van szó. Gráf Lászlóhoz fűződő barátsága révén és hozzánk hasonlóan fehérjetudományt művelő kutatóként került kapcsolatba a tanszékünkkel.

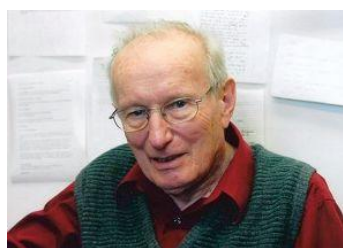
Volt a Biológiai Intézet (korábban Tanszékcsoporthoz) életében egy pillanat – akkoriban, amikor a Puskin utcai alapító helyszínről a mai Lágymányosi kampuszra költöztünk –, amikor esély nyílt arra, hogy a Biokémiai Tanszék szomszédságában Závodszy Péter vezetésével egy Biofizikai Tanszék létrejöjjön. Ez ugyan nem valósult meg, de a 2001-es költözésünk óta irodája vagy legalább íróasztala volt Závodszy Péternek a tanszék területén, s számos közös szakmai projekten dolgozott együtt tanszéki kollégákkal. A Biokémiai Tanszék együttműködő partnerei közül ma is az MTA Enzimológiai Intézete van megkülönböztetett helyen (ld. alább). Závodszy Péter is megtisztelt bennünket a rendezvényünkön, s „50 év, amire jó visszaemlékezni” címmel tartott előadást.



A Gráf-korszak kapcsán említést érdemel, hogy hol volt a Biokémiai Tanszék munkatársai számára a *genius loci*? Ez az alapítás helyszínén, a Puskin utca 3. számú épület alagsori és földszinti helyiségeiben testesült meg. Azok a falak sok mindenről tudnának mesélni, ami az ott dolgozó tanszéki kollégák emlékezetéből sosem fog kitörlődni. A tanszék kollektívája az épület belső udvarában tartott „kerti” ünnepséggel búcsúzott a Puskin utcai épülettől 2001 szeptemberében, majd néhány napon belül beköltözött a Duna parton épült új kampusz nagyszerű vörös épületének 5. emeletére. A korszerű infrastruktúra, az európai anyagi források pályázhatósága és a külföldi tanulmányútjukról visszatérő fiatalok csatlakozása új lendületet hozott a tanszék életébe és kutatási tevékenységébe. Nyitray László 2007 nyarán vette át Gráf Lászlótól a tanszék vezetését, s ezzel kezdetét vette a máig tartó harmadik korszakunk.



Mielőtt a Biokémiai Tanszék jelenét összefoglalnám, szólnom kell még a Szent-Györgyi Albert örökség egy fontos aspektusáról. Nemzetközi kapcsolataink a Bíró-érában döntően, s a Gráf-érában is többünk számára meghatározó módon, Szent-Györgyi Albert két korai munkatársa, és nyugodt szívvel mondhatom, hogy sok szempontból szellemi örököse köré szerveződtek. **Gergely János** (1919-2013) alapította a Boston Biomedical Research Institute-ot, s azon belül egy olyan „szent-györgyis” izomfehérje-kutató intézetet hozott létre, ahol szívesen látott vendégkutatók lettek a Bíró-iskola munkatársai. A '71-es évektől kezdve a tanszéki kutatók többsége (Bálint M., Szilágyi L., Pintér K., Jancsó Á., Nyitray L. és Boldogh István) egy-egy évre tanulmányútra mehettek a Gergely-intézetbe.



Szent-Györgyi András (1924-2015; Albert unokaöccse) kutatócsoportjába a Brandeis Egyetemre (Waltham, MA) személyes ismeretség révén először én jutottam ki 1989-ben, s ettől kezdve egészen a haláláig tartó szoros együttműködés, mentor-tanítvány kapcsolt épült ki közöttünk, amelyből volt tanítványaim (Málnási Csizmadia András, Kovács Mihály) is sokat kamatoztathattak, míg az ő budapesti látogatásai és a vele való beszélgetések mindannyiunk számára élvezetesek és tanulságosak voltak.

A Gráf-korszak után a váltás zökkenőmentesen indult. A harmadik korszakunk 11 évében alapvető változást talán csak a legutóbbi évek hoztak, nevezetesen abban, hogy ma már az alapvető mellett jelentős alkalmazott kutatási projekteken is dolgozunk. A kutatási profilunk bővült, s továbbra is az ELTE TTK Biológiai Intézetének egyik legdinamikusabb tanszéke vagyunk, s megálljuk a helyünket a magyar biokémiai műhelyek között és a nemzetközi megmérettetésben is. Bár a kutatócsoportjaink létszáma kismértékben csökkent – Gráf



László, Hegyi György és Szilágyi László évekkel ezelőtt, majd idén 30 év kutató és oktatómunka után **Venekei István** docens kollégánk (aki szintén a szerin-proteázok szakértője volt) is nyugdíjba vonult –, ennek ellenére az elnyert támogatások és a szakmai teljesítmény szempontjából is előreléptünk. Sőt, az elnyert pályázatok volumenét tekintve az utolsó egy-két évben rekordot döntöttünk, s jelenleg kétmilliárd forint feletti teljes támogatási összeggel gazdálkodhatnak a kutatóink (ld. alább).

A kiadványunk további fejezeteiben röviden bemutatjuk a jelenlegi kutatócsoportjainkat, majd a kutatócsoportok vezetői írnak magukról egy-egy kötetlen stílusú fejezetben. Ez alól kivétel, hogy a tanszék 50 évén átnyúló kutatási témát művelő, tehát Szent-Györgyi Albert „nyomdokait” közvetlenül követő három csoport vezetője közösen mutatkozik be. Történt ugyanis, hogy az a megtiszteltetést ért hármunkat

(KM, MCsA és NyL), hogy 2017-ben megosztott Akadémiai-díj kitüntetésben részesültünk.

A tanszék jelenlegi vezetőjeként feladatom, hogy egy rövid ismertetőben bemutassam a Biokémiai Tanszék jelenlegi munkatársait, kutatási témáinkat és oktatási feladatainkat, és persze a sikereinket is. Hat kutatócsoportunk működik, többen több lábbon is állnak. Két egyetemi tanár (NyL, KM), egy kutatóprofesszor (MCsA, akinek átminősítése egyetemi tanárrá folyamatban van), egy docens (Pál Gábor), egy adjunktus (Kardos József) és egy tudományos főmunkatárs (Dosztányi Zsuzsanna) alkotják a személyi állomány gerincét. Nem működne a tanszék **Förhéczné Marján Andrea** titkárnői, **Téglás Flóra** tanszéki mérnöki és a már nyugdíjas **Kurucz Váradi Katalin** laboránsi segítségével nélkül.

Bizonyos értelemben, bár más témára fókuszálva, Gráf László korábbi ELTE-MTA kutatócsoportja utódjának tekinthető a **Málnási Csizmadia András** vezette Motor Farmakológiai Kutatócsoport. Andrásra különösen büszkék vagyunk, mivel az ELTE első „dupla” ERC pályázat nyertes kutatója, s ő a tanszék legnagyobb volumenű pályázatainak témavezetője. Az ő munkacsoportja épített ki gyümölcsöző ipari kapcsolatokat a **PrintNet Kft**-vel, amely a tanszékünk ünnepi összejövetelének is támogatója, amit ezúton is köszönök. Közös kutatásaik Kovács Mihállal jelenleg egy, reményeik szerint a stroke utáni regenerációt is elősegítő miozin inhibitor gyógyszer fejlesztésére irányulnak. Munkatársai közé tartozik a korábban Marie Curie Ösztöndíjas, tanszéki nevelésű tehetséges posztdoktor, **Gyimesi Máté**.

Kovács Mihály, a Tanszékünk első, MTA Lendület pályázatot nyert kutatócsoportja a motorfehérjék tanulmányozását a DNS-helikázokra is kiterjesztette, s jelenleg az igen komplex DNS rekombinációs folyamatokban betöltött „jó, rossz és hasznos” szerepüket változatos, köztük *state-of-the-art* egyedi molekulavizsgálati módszereket is alkalmazva vizsgálja. GINOP pályázat nyerteseként az ELTE Martonvásári telephelyén a fentebb említett miozin inhibitor kutatásokban ő is oroszlánrészt vállal.

Pál Gábor az ELTE kétszeres Innovatív Kutatója, a Kar Kiváló Oktatója. A Genentech cégben elsajátította, Magyarországon meghonosította az irányított fehérjeevolúciós megközelítést,

ezen a területen iskolát teremtett. Fehérje-fehérje kölcsönhatásokat evolvál alapkutatói és terápiás céllal. A komplementrendszer aktivátor proteázaival kapcsolatos, Gál Péterrel (MTA TTK) közös, áttörő eredményei mára tankönyvi alapismeretté váltak. Vezetésével új-fajta komplementgátlókat evolváltak, amelyek a stroke és szívinfarktus kezelésében ígérnek új áttörést. A gyógyszerfejlesztést az általa alapított Evolveritas cég végzi.

Kardos József a tanszék biofizikusa. Érdeklődésének homlokterében eredetileg az Alzheimer-kórért is felelős amiloid aggregátumok termodinamikai és szerkezeti kutatása állt, mely új vizsgálómódszerek kifejlesztéséhez is vezetett. Kutatásai a neuroimmun- és sejtbioológiai irányba tágultak, melyben molekuláris összefüggéseket keres a komplement mediált szinapszis elimináció és az említett neurodegeneratív kórban tapasztalt szinapszisvesztés között. Kétszeres NAP pályázat nyertes és ő is végez alkalmazott biomarker kutatást, amelyben partnerük a **CRU Hungary Kft.** Utóbbi cég gáláns hozzájárulását a kiadványunk megjelenítéséhez ezúton is köszönöm a Biokémiai Tanszék nevében.

Dosztányi Zsuzsanna nemzetközileg is magasan jegyzett bioinformatikus, aki a Tanszékhez négy évvel ezelőtt csatlakozott MTA Lendület kutatócsoportjával. A szerkezetnélküli fehérjék, ezen belül is az ún. lineáris motívumok vizsgálata a fő kutatási irányuk, ma már „wet-lab” szintre is kiterjesztve. Számos, többek között tanszéken belüli kutatócsoporttal dolgozik együtt. Ő is részese a CRU-val történő, biomarkerek keresésére irányuló alkalmazott kutatási együttműködésnek, amit egy FIEK pályázat finanszíroz.

Nyitrai László a tanszékvezetés mellett kutatócsoportjával motor- és jelátviteli fehérjék más fehérjékkel, elsősorban lineáris motívumokkal történő fehérje-fehérje kölcsönhatásait tanulmányozza biokémiai és szerkezeti biológiai módszerekkel. Két alkalmazott kutatási projektben is szerepet vállal, belső (Pál Gábor) és külső (Kacs Kovics Imre, Immunológiai Tanszék és Richter Gedeon Zrt) együttműködésekben. Részt vesz a közeljövőben induló Fehérjetudomány és alkalmazásai Nemzeti Programban is.

Büszkén írhatom, hogy a szenior témavezetők mellett több tanszéki fiatal munkatársunk is nyert el olyan kompetitív pályázatokat, amelyek lehetővé teszik számukra részben önálló témák kutatását is. **Harami Gábor** Prémium Posztdoktori pályázat nyertes, DNS-helikázok működését kutatja. **Micsónai András** Bolyai ösztöndíjas, s egy CD-spektroszkópiai analízáló szoftver kifejlesztésével ért el jelentős szakmai sikert. **Kiss Bence** OTKA posztdoktori pályázattal jelenleg egyes komplement-rendszer szerin-proteázokat vizsgál, valamint aktív közreműködője a tanszéki biomarker alkalmazott kutatási projektnek.

A korábbi tanszéki munkatársaink közül kiemelem **Reményi Attilát**, aki 2008 és 2013 között vezetett kutatócsoportot. Egy érdekes és fontos témát honosított meg a tanszéken, a jelátvitelben szerepet játszó protein-kinázok szerkezet-funkció összefüggéseit vizsgálja változatos módszerekkel. Jelenleg Lendület kutatócsoportot vezet az MTA TTK Enzimológiai Intézetben, de továbbra is vannak közös kutatási témáink. **Tóth Judit** tanszékünkön szerezte diplomáját és doktori fokozatát; később az MTA Enzimológiai Intézetében lett EMBO ösztöndíjas, majd sikeres önálló kutató. **Mike Árpád** NAP-kutatócsoportot vezetett az elmúlt három évben, amelynek során Na⁺-csatornákat vizsgáltak idegsejteken, „patch clamp” technikával. Évekig dolgozott velünk **Hetényi Csaba** vegyész/bioinformatikus, akivel rengeteg közös projektünk volt és részben még van is. Ő ma már a Pécsi Tudományegyetemet erősíti.

A felsorolás végére maradt **Patthy András**, aki két évtizeden át segített bennünket peptidanalitikai tudásával, ami nélkül sokkal kevesebb cikk született volna a kutatásinkból.

A „csapat” tudományos teljesítményéről néhány szám: a **Biokémiai Tanszék 50 év alatt 461 tudományos közleményt publikált**. Az utolsó 10 évben 205, az utolsó 5 évben 120 a megjelent cikkeink száma. Ha a folyóiratok impakt faktorát is figyelembe vesszük, az utolsó 5 évre ez a szám 600, s éves lebontásban, egy cikkre vonatkoztatva már tartósan 5 fölé emelkedett (ami kiváló teljesítmény). A még véget nem ért 2018-ban 17 közleményt publikáltunk, 6,8-as cikkenkénti impakt átlaggal. A tanszék eddigi legsikeresebb éve egyébként 2012 volt, 20 cikkel (6 PNAS, 1 Nat. SMB), 156-os összimpakttal, 7,8-es imapakt/közlemény értékkel. Az utolsó 5 évben többek-között 9 NAR, 2 TIBS, 4 PNAS, Angew. Chem. EMBO J, Mol. Sys. Biol., illetve a szűkebb szakterületünkről 10 JBC és 7 FEBS J közleményünk jelent meg.

A tanszék tudományos életének rövid bemutatását azzal zárom, hogy természetesen nem „elefántcsonttoronyban” dolgozunk, hanem a Szent-Györgyi-krédónak megfelelően sok-sok együttműködő partnerrel együtt értük el eredményeinket. Én csak két, hagyományos stratégiai együttműködő partner intézményt nevezek meg. Az MTA TTK Enzimológiai Intézet kiemelt partneri szerepéről már volt szó. A Gráf-korszakban a két vezető személyes kapcsolata volt a motorja a kiváló kapcsolatoknak. Részben most is így van ez: a jelen tanszékvezető és **Buday László** igazgató (aki egyúttal Magyar Biokémiai Egyesület elnöke) barátsága ugyanúgy garancia a gyümölcsöző és sok szálon futó együttműködésre. Kiemelendő még az Enzimológiai Intézetből **Gál Péter**, aki Pál Gábor évtizedes együttműködője. A másik intézmény esetében a személyt nevezem meg, **Perczel Andrást**, Széchenyi-díjas fehérjekutató vegyészt, aki jelenleg a Szerves Kémiai Tanszék és az MTA által támogatott MedInProt program vezetője, s akivel már évtizedek óta dolgozunk együtt fehérjetudományi projekteken. Jelenleg három közös nagy projektben vagyunk együtt érdekeltek, reményeim szerint a Biokémiai Tanszék további épülésére. Sok kollégánk bevonásával megjelenés előtt áll szerkesztésünkkel „Ezerarcú fehérjék” címmel egy, a fehérjetudomány módszertanát bemutató, új szemléletű könyv. Végül fontos megjegyezni, hogy az ELTE Biológiai Intézetének sok tanszékével (Genetikai, Immunológiai, Élettani és Neurobiológiai, Anatómiai, Sejt és Fejlődésbiológiai) illetve kutatócsoportjával is intenzív együttműködésekkel folytatunk.

Egyetemi tanszék lévén fontos feladatunk az ELTE TTK Biológiai Intézetén belül sokoldalú **oktatási feladatok** ellátása. Dióhéjban: természetesen a Biokémia és molekuláris biológia oktatása az elsődleges feladatunk. Sok éven át két szinten oktattuk a tárgyat, az alapszint 5 óra előadás és 3 óra szemináriumi gyakorlat, míg az emelt szinten 7 óra előadást, 3 óra szemináriumi és 6 óra laboratóriumi gyakorlatot jelent, évente átlag 200 biológia alapszakos diáknak. Tavaly reformáltuk meg a képzést, csökkentve a kontaktórák számát (át kell térnünk a huszonegyedik századi „blended” oktatási módszerekre, aminek egyik eleme, hogy a hallgató otthon többet tanul, kevesebbet tölt az órákon). A biokémia tárgy oktatása jelenleg kötelező 3x2 óra előadás, továbbra is 3 óra szeminárium és 5 órás választható laboratóriumi gyakorlat, valamint extra 3 órás választható „advanced” biokémia kurzus keretében zajlik.

A mi feladatunk a Géntechnológia tárgy oktatása is, amit Bálint Miklós oktatott először, míg a mai képzés szerkezetét a mostani tanszékvezető állította össze másfél évtizeddel ezelőtt.

Jelenleg az MSc képzésben mindenki számára kötelező ez a kurzus elméleti szinten (természetesen már az alapképzés biokémia kurrikulumának is része az alapozás), míg gyakorlati szinten (egyhetes összevont gyakorlat formájában) a Molekuláris-, immun- és mikrobiológia specializáción (korábban szakirány) belül kötelező ez a tárgy. Számos kötelezően választható kurzus (pl. Fehérjetudomány) egészíti ki az általunk gondozott tárgyak sorát. Évekkel ezelőtt sikerült régi adósságunkat felszámolni, megírtunk több elektronikus tankönyvet (A biokémia és molekuláris biológia alapjai, Géntechnológia és Biokémiai gyakorlatok).

Nagy fába vágtuk a fejszénket egy évvel ezelőtt, amikor a Richter Gedeon gyógyszergyár kezdeményezésére, Kacs Kovics Imre, az Immunológiai Tanszéket vezető kollégámmal összefogva, a BME Vegyész- és Biomérnöki Karával közös képzésben Biotechnológiai mesterképzési szak indítása mellett döntöttünk. Az ok, hogy a gyógyszergyáraknak a ma „sztyárgyszereinek” számító biologikumok (bioszimiláris gyógyszerek) gyártására új szemléletű szakemberekre van szükség. A sok tekintetben elit képzést idén ősszel indítjuk.

Az oktatás egyik leglényegesebb eleme a tudományos utánpótlás nevelése. Ebből a szempontból is eminensen teljesít a tanszék, mivel minden évben vannak hallgatóink, akik érmekeket nyernek TDK konferenciákon, s minden évben tucatnyi diák védi a tanszékünkön a szak- vagy diplomadolgozatát. Közülük a legjobbak bekerül(het)nek a **Szerkezeti biokémia doktori programba**, amelynek számokban kifejezett sikerességéről fentebb már írtam.



A tanszék munkatársai a tudományos közéletből is kiveszik a részüket. Csak annyit említek itt, hogy a Magyar Biokémiai Társaság főtitkárát (Kovács Mihály) és egyik alelnökét (Nyitray László) is a Biokémiai Tanszék adja. Legvégül két mondta a tanszéki életről a labormunkán túl (Szent-Györgyi szellemében). Sok éves „kulturális” hagyomány – mindenesetre remek csapatépítési tréningek – a Tanszék és az Enzimológiai Intézet munkatársai által rendezett sörváltók. Ennél azonban sokkal komolyabb sportteljesítmény, hogy immáron legalább másfél évtizede szinte kivétel nélkül a Biokémiai Tanszék érdemli ki az évente kétszer megrendezésre kerülő „Eötvös 5 km” elnevezésű futóverseny alapján az „ELTE Legsportosabb tanszéke” címet. Hagyományosan járunk kerékpártúrákra, s népszerű az éves tanszéki két-napos kirándulás, ami leginkább kulináris élményeket nyújt a résztvevőknek.

Végezetül mi mással zárhatnám bevezető írásomat, minthogy további, Szent-Györgyi Albert nyomdokain járó sikereket kívánok a Biokémiai Tanszéknek a következő 50 évre is!

„A világhoz nem alkalmazkodni kell, hanem csinálni, nem újrarendezgetni azt, ami már megvan benne, hanem hozzáadni mindig.”
(Ottlik Géza)

A tanszék korábbi oktatói

(2008 előtt)

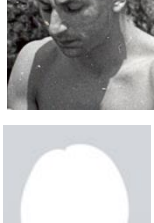
Ajtai Katalain



Bálint Miklós



†Fábián Ferenc



Jancsó Ágnes



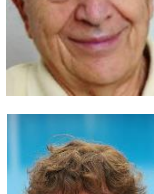
Kelemen Gabriella



Mócz Gábor



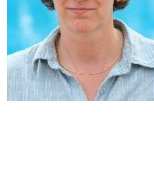
Mühlrad András



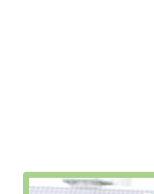
Pintér Katalin



†Tuka Katalin



Boldogh István



(2008 után)

Patthy András



Reményi Attila



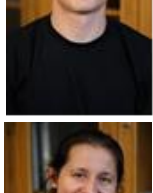
Hetényi Csaba



Gombos Linda



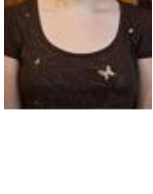
Süveges Dániel



Radnai László



Alexa Anita

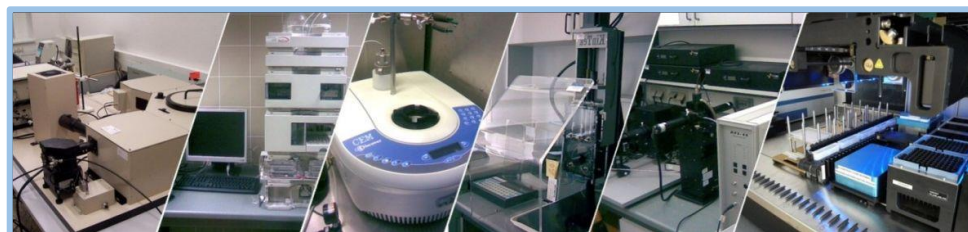


Fodor Krisztián



A tanszék korábbi nem-oktató/kutató munkatársai

(nem teljes lista):

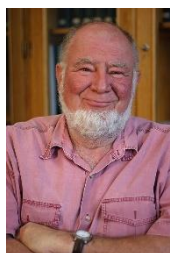


A tanszék most

OKTATÓK ÉS MUNKATÁRSAK



Nyitray László
DSc
tanszékvezető
professzor



Gráf László
DSc
emeritus,
akadémikus



Hegyi György
DSc
emeritus



Kovács Mihály
DSc
professzor



**Málnási-
Csizmadia
András, DSc**
kutatóprofesszor



Pál Gábor
PhD
docens



Szilágyi László
PhD
nyugalmazott
docens



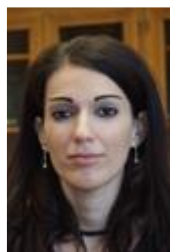
Venekei István
PhD
nyugalmazott
docens



Kardos József
PhD
adjunktus



Molnár Tamás
PhD
tanársegéd



Porrogi Pálma
PhD
mestertanár



**Dosztányi
Zsuzsanna, PhD**
tudományos fmts



Gyimesi Máté
PhD
tudományos mts



Harami Gábor
PhD
tudományos mts



Jelinek Balázs
PhD
tudományos mts



Kiss Bence
PhD
tudományos mts



**Micsonai
András PhD**
tudományos mts



Reményi Attila
DSc
önkéntes oktató



Lukács Péter
PhD
önkéntes oktató



Szenes Áron
PhD
önkéntes oktató



Borhegyi Zsolt
PhD
tudományos mts



Hubert Ágnes
PhD
tudományos mts



Mészáros Bálint
PhD
tudományos mts



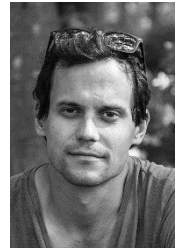
Rauscher Anna
PhD
tudományos mts



Simon Zoltán
PhD
tudományos mts



Sharad Shutar
PhD
tudományos mts



Zsigmond Áron
PhD
tudományos mts



Györfly Balázs
PhD
tudományos mts



Végh Barbara
PhD
tudományos mts



Varga Katalin
PhD
tudományos mts



Kurdi Csilla
tudományos smts



Németh Julianna
tudományos smts



Baráth Veronika
tudományos smts



Kurucz Váradi Katalin
ny. műsz. oktató



Förhéczné Andreea
ügyintéző



Téglás Flóra
tanszéki mérnök



Bezegh Rita
ügyvivő szakértő



Karnok Noémi
laborasszisztens



Kállay Zsuzsanna
laborasszisztens



Mádi Gábor
ügyintéző

PHD HALLGATÓK, PREDOKTOROK



Boros Eszter
predoktor



Bulyáki Éva
predoktor



Ecsédi Péter
predoktor



Lőrincz István
predoktor



Oravecz Kinga
predoktor



Szegvári Gábor
predoktor



Szakács Dávid
predoktor



Végner László
predoktor



Kun Judit
predoktor



Pajkos Mátyás
predoktor



Kovács Réka



Tóth Vilmos



Vadászi Henriett



Gógl Gergő



Szaniszló Tamás



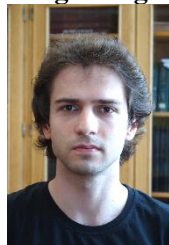
Imrich Wanda



**Hajdú-Soltész
Borbála**



Horváth Ádám



**Németh Zoltán
Bálint**



Erdős Gábor



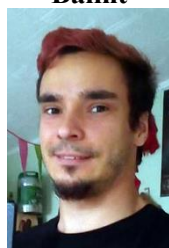
Péntes Máté



**Nagy Zoltán
Attila**



Mezei Zoltán



Kovács Zoltán

MSC SZAKDOLGOZÓK



Pálinkás János



Fülöp Máté



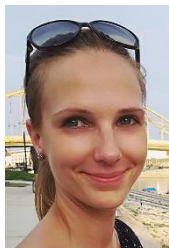
Túrós Demeter



Bátora Dániel



Simon Márton



Bilics Viktória



Budai Anna

A tanszéken folyó kutatások

MTA-ELTE Lendület Bioinformatikai Kutatócsoport

A kutatócsoport vezetője: **Dosztányi Zsuzsanna**

A kutatócsoport tagjai: **Mészáros Bálint, Pajkos Mátyás, Erdős Gábor, Hajdu-Soltész Borbála, Szaniszló Tamás, Mezei Zoltán, Fülöp Máté**

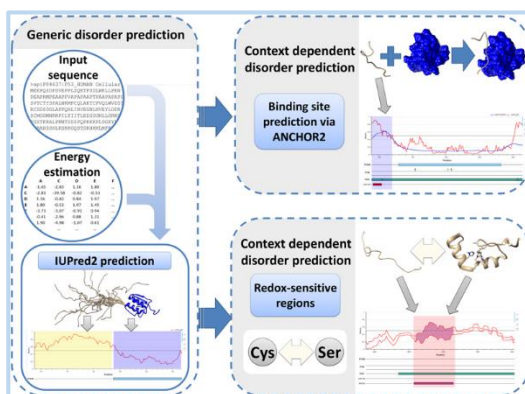
Kutatási témák: A lineáris motívumok néhány aminosavból álló funkcionális modulok, amelyek általában rendezetlen szegmenseken találhatóak és a fehérje többi részétől függetlenül képesek partnerük felszínéhez kötődni. A lineáris motívumok által közvetített kölcsönhatások alapvető biológiai folyamatok szabályozásában vesznek részt, és ennek megfelelően számos betegséggel is kapcsolatba hozhatóak. A Lendület pályázat támogatásával alakult csoportunk fő célkitűzése a lineáris motívumok kölcsönhatásának tanulmányozása szekvenciális, szerkezeti, evolúciós és betegséggel kapcsolatos tulajdonságaik alapján. Ezen vizsgálatokhoz alapvetően különböző bioinformatikai eszközöket fejlesztünk és alkalmazunk. Kutatásaink egy fő fókusza az LC8 dinein könnyű lánc lineáris motívum-kötő domén kölcsönhatási partnereinek feltérképezése, amihez bioinformatikai elemzéseinket kísérletes vizsgálatokkal kombináljuk (Nyitray László és Pál Gábor együttműködésével). A FIEK pályázat keretében csoportunk részt vesz a COPD biomarker kutatásban is a CRU Hungary Kft-vel közösen.

Támogatás: MTA Lendület pályázat, OTKA, FIEK, MC-RISE, COST, ELIXIR

Együttműködések: Nyitray László, Pál Gábor Biokémia Tanszéké CRU Hungary Kft; Silvio Tosatto (University of Padova), Toby Gibson (EMBL), Dana Reichmann (Univ. Jerusalem)

Legfontosabb publikációk:

- Mészáros, B., Erdős, G., Dosztányi, Z. (2018) *Nucleic Acids Res.* **46** (W1):W329-W337.
- Schad, E., Fichó, E., Pancsa, R., Simon, I., Dosztányi, Z., Mészáros B., (2018) *Bioinformatics.* **34**:535-537.
- Erdős, G., Szaniszló, T., Pajkos, M., Hajdu-Soltész, B., Kiss, B., Pál, G., Nyitray, L., Dosztányi, Z. (2017): *PLoS Comput Biol.* **13**:e1005885.
- Mészáros, B., Kumar, M., Gibson, T.J., Uyar, B., Dosztányi, Z. (2017) *Sci Signal.* **10**. pii: eaak9982.
- Mészáros, B., Zeke, A., Reményi, A., Simon, I., Dosztányi, Z. (2016): *Biol Direct.* **11**:23.



Neuroimmunológiai és Biomarker Kutatócsoport

A kutatócsoport vezetője: **Kardos József**

A kutatócsoport tagjai: **Borhegyi Zsolt, Micsonai András, Györffy Balázs, Molnár Tamás, Végh Barbara, Bulyáki Éva, Kun Judit, Ravasz Lilla, Vadászi Henriett, Kovács Réka, Tóth Vilmos, Moussong Éva, Kovács Attila**

Kutatási témák: Régóta kutatjuk a fehérjék kóros aggregációjának és amiloidképzésének szerkezeti és termodinamikai hátterét a legkülönbözőbb spektroszkópiai, kalorimetriai és biofizikai módszerekkel. Módszert fejlesztünk a fehérjék másodlagos szerkezetének és foldjának a CD spektrumból történő pontos meghatározására, mely egyedülállóan alkalmazható a fehérjeaggregátumok és amiloidok, illetve a rendezetlen fehérjék szerkezetbecslésére is. Csoportunk Kékesi Katalinnal és Juhász Gáborral együttműködve a Nemzeti Agykutatási Program keretében vizsgálja a neurodegeneratív betegségek esetében kórossá váló komplementmediált szinapsziselimináció molekuláris mechanizmusát és a folyamatba történő beavatkozás lehetőségeit. Kimutattuk, hogy a komplementrendszer klasszikus út C1q komponense által eltávolításra kijelölt szinapszisok a lokális apoptózis jellemzőit mutatják. Az ELTE FIEK pályázata keretében a neurodegeneratív betegségek potenciális biomarkereit keressük proteomikai, neurobiológiai és molekuláris biológiai módszerekkel. Metodikai hátterünkre támaszkodva számos kutatócsoporttal működünk együtt különféle fehérjék, szerkezeti, dinamikai, és stabilitásvizsgálatában, illetve kölcsönhatásaik mérésében.

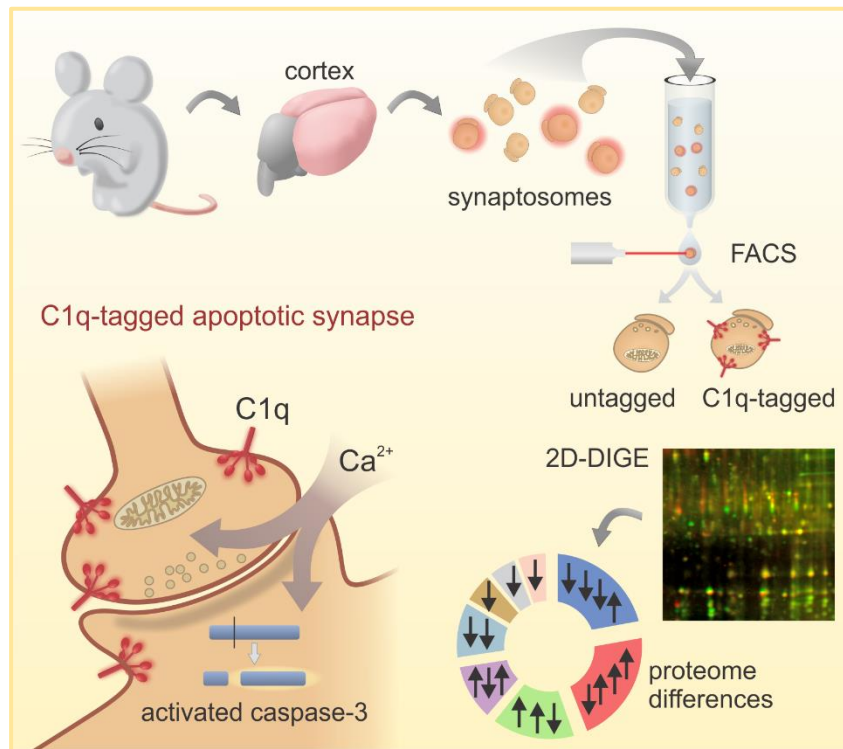
Támogatás: NKFIH (OTKA, KH, NAP, FIEK)

Együttműködések: Nyitrai László, Kékesi Katalin, Juhász Gábor, Józsi Mihály, Perczel András, ELTE; Závodszy Péter, Gál Péter, Tompa Péter, Tantos Ágnes, Vértessy Beáta, Tőke Orsolya, MTA TTK; Legeza Örs, MTA WFK; Kellermayer Miklós, Fidy Judit, Liliom Károly, SOTE; Vonderviszt Ferenc, Veszprémi Egyetem; Kovács Péter, Papp Ildikó, CRU; Matthieu Réfrégiers, Frank Wien, SOLEIL Synchrotron, Franciaország; Yuji Goto, Young-Ho Lee, Osaka University, Japán; K. H. Han, KRIBB, Dél-Korea

Legfontosabb publikációk:

- Micsonai, A., Wien, F., Bulyáki E., Kun, J., Moussong, E., Lee, Y.H., Goto, Y., Refregiers, M. & Kardos, J. (2018). *Nucleic Acids Res.* **46**, W315-W322.
- Györffy, B.A., Kun, J., Torok, G., Bulyáki, E., Borhegyi, Z., Gulyácssy, P., Kis, V., Szocsics, P., Micsonai, A., Matkó, J., Drahos, L., Juhász, G., Kékesi, K.A. & Kardos, J. (2018). Local apoptotic-like mechanisms underlie complement-mediated synaptic pruning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **115**, 6303-6308.
- Micsonai, A., Wien, F., Kernya, L., Lee, Y.H., Goto, Y., Refregiers, M. & Kardos, J. (2015) Accurate secondary structure prediction and fold recognition for circular dichroism spectroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**, E3095-E3103.

- Ikenoue, T., Lee, Y-H., Kardos, J., Yagi, H., Ikegami, T., Naiki, H. & Goto, Y. (2014) Heat of supersaturation-limited amyloid burst directly monitored by isothermal titration calorimetry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, 6654-6659.
- Ikenoue, T., Lee, Y-H., Kardos, J., Saiki, M., Yagi, H., Kawata, Y. & Goto, Y. (2014) Cold Denaturation of Alpha-Synuclein Amyloid Fibrils. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 7799-7804.



Motorenzimológiai Kutatócsoport

A kutatócsoport vezetője: **Kovács Mihály**

A kutatócsoport tagjai: **Harami Gábor, Németh Julianna, Hubert Ágnes, Baráth Veronika, Kovács Zoltán, Budai Anna, Andries Napo Leemisa, Pálinkás János**

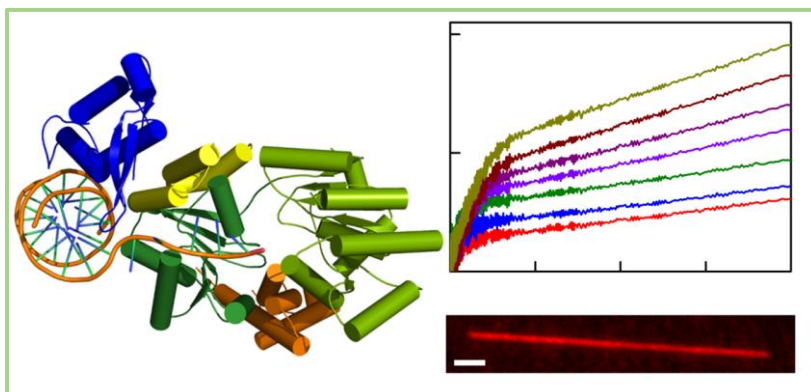
Kutatási témák: A kémiai energiát mechanikai munkává alakító motorenzimek működése elengedhetetlenül szükséges olyan alapvető biológiai folyamatokhoz, mint a sejtosztódás, a sejt differenciáció, az izomösszehúzódás, illetve a genetikai információ továbbadása, átírása és hibáinak javítása. Folyó kutatásaink egy részében a RecQ családba tartozó DNS helikázok sokrétű DNS-feldolgozó aktivitásainak mechanizmusát és biológiai szerepeit derítjük fel, amelyek kulcsfontosságúak a DNS-replikáció, rekombináció és hibajavítás folyamataiban. Másik nagy projektünkben az általunk korábban felderített mechanizmusú, máig legnépszerűbb miozin inhibitor, a blebbistatin továbbfejlesztett változatainak preklinikai fejlesztését végezzük Málnási-Csizmadia András kutatócsoportjával, a Printnet Kft.-vel és az MTA ATK-val együttműködésben.

Támogatás: NKFIH, NGM, EMMI

Együttműködések: Keir C. Neuman, National Heart, Lung and Blood Institute (USA); Printnet Kft., MTA ATK

Legfontosabb publikációk:

- Kovács, M., Thirumurugan, K., Knight, P. J., Sellers, J. R. (2007): Load-dependent mechanism of non-muscle myosin 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 9994-9.
- Takács, B., Billington, N., Gyimesi, M., Kintses, B., Málnási-Csizmadia, A., Knight, P. J., Kovács, M. (2010): Myosin complexed with ADP and blebbistatin reversibly adopts a conformation resembling the start point of the working stroke. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 6799-804.
- Sarlós, K., Gyimesi, M., Kovács, M. (2012): RecQ helicase translocates along single-stranded DNA with a moderate processivity and tight mechanochemical coupling. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 9804-9.
- Harami, G. M., Seol, Y., In, J., Ferenczióvá, V., Martina, M., Gyimesi, M., Sarlós, K., Kovács, Z., J., Nagy, N. T., Sun, Y., Vellai, T., Neuman, K. C.*, Kovács, M.* (2017): Shuttling along DNA and directed processing of D-loops by RecQ helicase support quality control of homologous recombination. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: E466-E475.



Motor Farmakológia Kutatócsoport

A kutatócsoport vezetője: **Málnási-Csizmadia András**

A kutatócsoport tagjai: **Bátora Dániel, Bezegh Rita, Gyimesi Máté, Hegyi György, Horváth Ádám, Imrich Wanda, Jelinek Balázs, Kállay Zsuzsanna, Karnok Noémi, Lőrincz István, Mádi Gábor, Oravec Kinga, Péntes Máté, Rauscher Anna, Sharad Suthar, Szegvári Gábor, Túrós Demeter, Végner László, Zsigmond Áron**

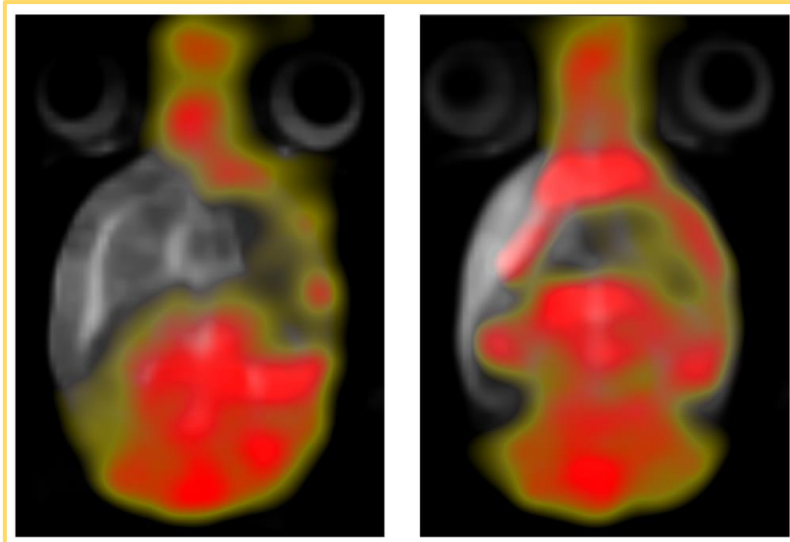
Kutatási témák: A kutatócsoportot Málnási Csizmadia András 2001-ben alapította a Wellcome Trust pályázati támogatásával. Kutatásainkat ezt követően a HHMI, az EMBO Young Investigator program és az ERC is támogatta: Magyarországon elsőként kaptunk ERC Starting Grant, majd ERC Proof of Concept támogatást. A csoport fő kutatási területe a motor farmakológia, az optofarmakológia és az enzimek molekuláris hatásmechanizmusának vizsgálata. Legfontosabb projektünkben a miozin-2 gátlásán alapuló új terápiás lehetőségeket nyitó lead molekulákat fejlesztünk, a Printnet Kft-vel, a Soneas Kft-vel és Kovács Mihály csoportjával együttműködésben. Másik fontos fejlesztésünk a Molekuláris Tetoválás: ez a különböző élettudományi kutatási területeken alkalmazható módszer lehetővé teszi, hogy egy hatóanyag hatását a biológiai minta adott területére, akár pl. egyetlen szinapsziszra korlátozzuk. A Molekuláris Tetoválást az ERC 2015-ben 5000 ERC projektből a 12 „ground-breaking” projekt közé választotta.

Támogatás: NKFIH, NGM, MTA

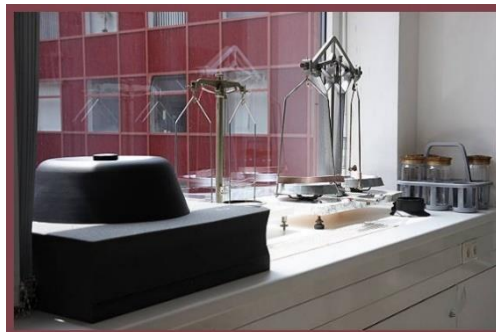
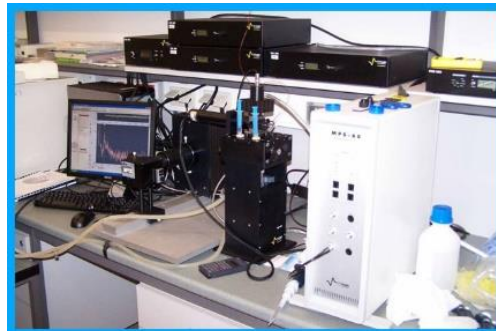
Együttműködések : Printnet Kft., Soneas Kft., MTA ATK, MTA KOKI, Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet; DZNE German Center for Neurodegenerative Diseases

Legfontosabb publikációk:

- Várkuti B, Yang Z, Kintses B, Erdélyi P, Bárdos-Nagy I, Kovács AL, Hári P, Kellermayer M, Vellai T, Málnási-Csizmadia A (2012): A novel actin binding site of myosin required for effective muscle contraction, *Nature Struct Mol Biol* **19**: (3) pp. 299-306.
- Képiró M, Várkuti BH, Végner L, Vörös G, Hegyi G, Varga M, Málnási-Csizmadia A (2014): Paranitroblebbistatin, the non-cytotoxic and photostable myosin II inhibitor, *Angewandte Chemie* **53**: (31) pp. 8211-8215.
- Képiro M, Varkuti BH, Rauscher AA, Kellermayer MSZ, Varga M, Malnasi-Csizmadia A (2015): Molecular Tattoo: Subcellular Confinement of Drug Effects, *Chem. Biol.* **22**: (4) pp. 548-558.
- Várkuti BH, Képiró M, Horváth IÁ, Végner L, Ráti S, Zsigmond Á, Hegyi G, Lenkei Z, Varga M, Málnási-Csizmadia A (2016): A highly soluble, non-phototoxic, non-fluorescent blebbistatin derivative., *Sci. Rep.* **6**: Paper 26141. 10 p.
- Rauscher, A. Á., Gyimesi, M., Kovács, M., Málnási-Csizmadia, A. (2018): Targeting myosin by blebbistatin derivatives: optimization and pharmacological potential. *Trends Biochem. Sci.*, in press.



Patkányban MCAO módszerrel kiváltott stroke regenerációja, MRI (szürke) és SPECT (színes) képalkotással, kezelés előtt és 7 nappal a kezelés után: a képalkotással és funkcionális tesztekkel végzett vizsgálataink alapján az EPS-6 molekula gyorsítja a stroke-os agyterület regenerációját.



Fehérje-fehérje Kölcsönhatás és Motorfehérje Kutatócsoport

A kutatócsoport vezetője: Nyitray László

A kutatócsoport tagjai: Ecsédi Péter, Gógl Gergő, Kurdi Csilla, Varga Kata, Bilics Viktória, Simon Márton, Adler Marina, Hóf Heni

Kutatási témák: Az élő rendszerek működésének megértéséhez nélkülözhetetlen a fehérje-fehérje kölcsönhatások (PPI) és szabályozásának részletes feltérképezése. Jelenleg a fő kutatási irányunk az S100 kalciumion-kötő fehérjecsalád kölcsönhatásainak feltárása. Többek között az S100A4 fehérje szerepét vizsgáljuk a nem-izom miozin motorfehérjék filamentumainak szabályozásában. Több rendszerben a fehérjeműködés szabályozásában szerepet játszó PPI-k és a reverzibilis foszforiláció szerepét együttesen tanulmányozzuk (motor- és egyéb citoskeletális fehérjék, szignalizációs protein-kinázok, annexin, PDZ-domének). Részt veszünk egy FIEK pályázat keretében (Pál Gáborral együttműködve) egy S100 fehérjéken alapuló újszerű biomarker kimutatási eljárás kidolgozásában, a Richter Zrt. vezette konzorciumi pályázatban biológikumok gyártásának optimalizációjában, valamint egy most elnyert fehérjekutatási nagypályázatban is.

Támogatás: NKFIH (OTKA, FIEK, VKE), EMMI

Együttműködések: Jim Sellers, NIH NHLBI (USA); Buday László, MTA TTK; Martinek Tamás, Szegedi Tudományegyetem, Bodor Andrea és Perczel András, ELTE Kémiai Intézet; Dosztányi Zsuzsanna, Pál Gábor és Kardos József, Biokémiai Tanszék; Richter Gedeon Zrt.

Legfontosabb publikációk:

- Nyitray, L., Jancsó, A., Ochiai, Y., Gráf, L. & Szent-Györgyi, A. G. (1994). Scallop striated and smooth muscle myosin heavy-chain isoforms are produced by alternative RNA splicing from a single gene. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**, 12686-90
- Li, Y., Brown, J. H., Reshetnikova, L., Blazsek, A., Farkas, L., Nyitray, L. & Cohen, C. (2003). Visualization of an unstable coiled coil from the scallop myosin rod. *Nature* **424**, 341-5.
- Kiss B, Duelli A, Radnai L, Kékesi KA, Katona G, Nyitray L (2012) Crystal structure of the S100A4-myosin IIA tail fragment complex reveals an asymmetric target binding mechanism *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**(16):6048-53
- Ecsédi P, Kiss B, Gógl G, Radnai L, Buday L, et al, Nyitray L (2017) Regulation of the equilibrium between closed and open conformations of annexin A2 by N-terminal phosphorylation and s100a4-binding *Structure*. **25**(8):1195-1207
- Gógl G, Alexa A, Kiss B, Katona G, Kovács M, Bodor A, Reményi A, Nyitray L. (2016) Structural basis of ribosomal S6 kinase 1 (RSK1) inhibition by S100B protein: modulation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling cascade in a calcium-dependent way. *J Biol Chem*. **291**(1):11-27



Irányított Fehérjeevolúció Kutatócsoport

A kutatócsoport vezetője: **Pál Gábor**

A kutatócsoport tagjai: **Kiss Bence, Szakács Dávid, Boros Eszter, Nagy Zoltán Attila, Németh Bálint Zoltán, Köller Zsombor, Bencze Dániel**

Kutatási témák:

Gál Péterrel (MTA TTK) igyekszünk megérteni a komplementrendszer mindhárom útvonalának aktivációs mechanizmusát, az egyes útvonalak relatív hozzájárulását a komplementrendszer élettani, illetve patológias funkcióihoz. A komplementrendszer aktivációját útvonalspecifikus proteázok végzik. Igazoltuk, hogy irányított evolúcióval monospecifikus inhibitorok fejleszthetők ellenük. MASP-1 és MASP-2 inhibitorokkal igazoltuk, hogy a lektin út aktiválódás modellje hibás, és új modellt vezettünk be. Mára ez tankönyvi alapismeretté vált. MASP-3 inhibitor fejlesztve igazoltuk, hogy alvadással, gyulladással nem befolyásolt vérben a MASP-3 a faktor-D egyedüli aktivátora. A faktor-D az alternatív út legmagasabb szintű aktivátora, tehát igazoltuk, hogy a lektin és az alternatív utak a legmélyebb szinten kapcsolnak, nem függetlenek. Továbbiakban a klasszikus és alternatív út enzimeinek szerepét kutatjuk. Az összes ígéretes eredményt igyekszünk gyógyszerfejlesztési irányba vinni.

A humán pankreatikus proteázok hasonló kérdésköré Sahin-Tóth Miklóssal (Boston University) kutatjuk, vizsgálva ezek specifitását, szerepét.

Egy másik témánk annak vizsgálata, mennyiben szabja meg a szubsztrátszerű szerin proteáz inhibitorok affinitását, specifitását az inhibitor kanonikus konformációjú proteázkötő hurka, és mennyiben a molekula többi része, azaz a vázszerkezet. Központi kérdés, hogy a szubsztrátszerű kötődés ellenére mi teszi ezeket a fehérjéket inhibitorokká.

A proteáz inhibitorok kölcsönható kanonikus hurka tulajdonképpen egy lineáris motívum. Kifejezetten érdekes a számunkra, hogy a lineáris motívumokat felismerő, de nem proteáz fehérjékkel kialakított kölcsönhatások természete miben tér el a proteáz és az inhibitor kölcsönhatástól. Ilyen kölcsönhatásokat elsősorban Nyitray Lászlóval kollaborációban vizsgálunk, és az egyik alapján biomarkert fejlesztünk.

Perczel Andrással (ELTE Kémiai Intézet) az amiloidképzést igyekszünk befolyásolni irányított fehérjeevolúcióval.

Támogatás: Két NKFI-OTKA pályázat, részvétel egy FIEK és egy VEKOP pályázatban.

Együttműködése: Gál Péter, Nyitray László, Perczel András, Sahin-Tóth Miklós

Legfontosabb publikációk:

- Kata Paréj, Andrea Kocsis, Csenge Enyingi, Ráhel Dani, Gábor Oroszlán, László Beinrohr, József Dobó, Péter Závodszy, Gábor Pál és Péter Gál (2018) Cutting Edge: A New Player in the Alternative Complement Pathway, MASP-1 Is Essential for LPS-Induced, but Not for Zymosan-Induced, Alternative Pathway Activation. *J. Immunology* **200**, 2247-2252.
- József Dobó, Dávid Szakács, Gábor Oroszlán, Elod Kortvely, Bence Kiss, Eszter Boros, Róbert Szász, Péter Závodszy, Péter Gál és Gábor Pál (2016) MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in

resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked. *Sci. Rep.* **6**, 31877.

- Dávid Héja, Veronika Harmat, Krisztián Fodor, Wilmanns M, József Dobó J, Katalin A. Kékesi, Péter Závodszy, Péter Gál és Gábor Pál (2012) Monospecific inhibitors show that both mannan-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 and -2 are essential for lectin pathway activation and reveal structural plasticity of MASP-2. *J. Biol. Chem.* **287**, 20290-20300.
- Dávid Héja, Andrea Kocsis, József Dobó, Katalin Szilágyi, Róbert Szász, Péter Závodszy, Gábor Pál, Péter Gál (2012) Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**: (26) pp. 10498-10503.
- Borbála Szenthe, András Patthy, Zoltán Gáspári, Katalin A. Kékesi, László Gráf L, Gábor Pál (2007) When the surface tells what lies beneath: combinatorial phage-display mutagenesis reveals complex networks of surface-core interactions in the pacifastin protease inhibitor family. *J.Mol.Biol.* **370**, 63-79.

Directed Protein Evolution Lab

Evolving inhibitors for academic and translational breakthrough research

Selective Inhibition of the Lectin Pathway of Complement with Phage Display Selected Peptides against Mannose-Binding Lectin-Associated Serine Protease (MASP)-1 and -2: Significant Contribution of MASP-1 to Lectin Pathway Activation

Andrea Kocsis, Katalin A. Kékesi, Róbert Szász, Barbara M. Végli, Júlia Balczér, József Dobó, Péter Závodszy, Péter Gál and Gábor Pál

J. Immunol. 2010;185:4169-4178; originally published online Sep 3, 2010;

Previous model

New model

Monospecific Inhibitors Show That Both Mannan-binding Lectin-associated Serine Protease-1 (MASP-1) and -2 Are Essential for Lectin Pathway Activation and Reveal Structural Plasticity of MASP-2¹⁰

Dávid Héja^{1,2}, Veronika Harmat¹⁰, Krisztián Fodor¹⁰, Matthias Wilmanns¹⁰, József Dobó¹⁰, Katalin A. Kékesi¹⁰, Péter Závodszy¹⁰, Péter Gál¹⁰, and Gábor Pál¹⁰

Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2

Dávid Héja^{1,2}, Andrea Kocsis¹⁰, József Dobó¹⁰, Katalin Szilágyi¹⁰, Róbert Szász¹⁰, Péter Závodszy¹⁰, Gábor Pál¹⁰, and Péter Gál¹⁰

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked

Borbála Szenthe^{1,2}, András Patthy^{1,2}, Zoltán Gáspári^{1,2}, Katalin Szilágyi^{1,2}, Róbert Szász^{1,2}, Péter Závodszy^{1,2}, Gábor Pál^{1,2}, and Péter Gál^{1,2}

25

Jelenleg futó Pályázatok

Név	Pályázat kódja és címe	Futamidő	Támogatás (tanszékre eső rész)
Dosztányi Zsuzsanna	MTA Lendület, LP2014-18 <i>Lineáris motívumok által közvetített fehérje kölcsönhatások nagyskálás feltérképezése</i>	2014-19	277.000 ezer Ft
Dosztányi Zsuzsanna	FIEK_16-1-2016-0005 (konzorciális) <i>Molekuláris Biomarker Kutatási és Szolgáltatási központ</i>	2017-21	200.00 ezer Ft
Harami Gábor	MTA Prémium Posztdoktori, 460022 <i>A homológ rekombináció minőségellenőrzésének feltérképezése egyedi-molekula eljárással</i>	2017-20	28.840 ezer Ft
Kardos József	FIEK_16-1-2016-0005 (konzorciális) <i>Molekuláris Biomarker Kutatási és Szolgáltatási központ</i>	2017-21	250.000 ezer Ft
Kardos József	OTKA K120391 <i>Fehérjék másodlagos szerkezetének és foldjának meghatározása CD spektroszkópiával</i>	2016-20	47.772 ezer Ft
Kardos József	OTKA KH_125597 <i>Szerkezetvizsgáló módszer fejlesztése a rendezetlen fehérjék szerkezetének és kölcsönhatásainak vizsgálatára</i>	2017-19	19.988 ezer Ft
Kardos József	TÉT_16-1-2016-0197 <i>Nemzetközi együttműködés a fehérjék kóros aggregációjának vizsgálatára</i>	2017-19	3.370 ezer Ft
Kardos József	TÉT_16-1-2016-0134 <i>Az SRCD spektroszkópia módszerének fejlesztése és alkalmazása kóros szerkezetű fehérjék vizsgálatára</i>	2017-18	1.932 ezer Ft
Kardos József	NAP2 2017-1.2.1-NKP-2017-00002 <i>A komplement rendszer szerepe az agyban</i>	2017-21	120.000 ezer Ft
Kiss Bence	OTKA PD124261 <i>Egy fontos szabályozó szerin-proteáz a MASP-3 újonnan felismert szerepkörének feltárása a veleszületett immunitásban és az embriogenezisben</i>	2017-20	1.521 ezer Ft
Kovács Mihály	OTKA 116072 <i>Genomkarbantató enzimek összetett aktivitásai élet-hűen zsúfolt környezetben</i>	2015-19	58.742 ezer Ft

Kovács Mihály	ERC 117680 <i>Új genomkarbantartó mechanizmusok felderítése élő- nalbeli képalkotó technikákkal</i>	2017-18	44.879 ezer Ft
Kovács Mihály	POSZT Lendület <i>Egy központi fehérjekölcsönhatási motívum biológiai szerepeinek és baktériumnövekedés-gátló potenciáljá- nak felderítése</i>	2017-18	12.000 ezer Ft
Kovács Mihály	OTKA 123989 <i>Egy központi fehérjekölcsönhatási motívum biológiai szerepeinek és baktériumnövekedés-gátló potenciáljá- nak felderítése</i>	2017-21	47.540 ezer Ft
Kovács Mihály	GINOP-2.2.1-15-2017-00034 <i>Új mechanizmusú hatóanyag preklinikai fejlesztése re- tina degenerációval járó megbetegedésekre</i>	2017-21	97.032 ezer Ft
Málnási-Csizmadia András	MTA ELTE kutatócsoport <i>Motorenzimek mint új farmakológiai célpontok</i>	2017-22	145.000 ezer Ft
Málnási Csizmadia András	NVKP_16-1-2016-0051 (konzorciális) <i>NEURELAXIN, az első neuron nyúlványnövekedést ser- kentő hatóanyag: stroke és más agyi rendellenességek helyreállítását elősegítő vezérmolekula kifejlesztése</i>	2017-20	826.000 ezer Ft
Málnási Csizmadia András	VKSZ_14-1-2015-0052 (konzorciális) <i>Optofarmakológia: új irány a gyógyszerkutatásban</i>	2015-18	258.300 ezer Ft
Nyitray László	OTKA K119359 <i>S100 fehérjék a jelátvitelben, szerkezet-funkció vizsgá- latok</i>	2016-20	48.000 ezer Ft
Nyitray László	VKE-2017-00002 (konzorciális) <i>Biologikumok gyártástechnológiájának optimalizálása és az azt támogató analitikai vizsgálati módszerek fejlesz- tése</i>	2018-21	79.200 ezer Ft
Nyitray László és Pál Gábor	FIEK_16-1-2016-0005 (konzorciális) <i>Molekuláris Biomarker Kutatási és Szolgáltatási központ</i>	2017-2021	70.073 ezer Ft
Pál Gábor	OTKA K119386 (konzorciális) <i>Kapcsolatok a komplementrendszer három aktiválódási útvonala között</i>	2016-2020	23.000 ezer Ft
Pál Gábor	VEKOP-2.3.2-16-2017-00014 <i>Biokompatibilis nano-és mezorendszerek tervezése és fejlesztése amiloid-szálképzése alapján</i>	2017-2021	80.000 ezer Ft

A tanszéken oktatott tárgyak

Alapképzés:

bikem1b17ea	Biokémia 1 EA*	2 kredit
labbiob17la	Bevezetés a laboratóriumi gyakorlatba és biológiai számítások GY*	
bikem1b17ea	Biokémia 1 EA*	2 kredit*
bikem1b17ga	Biokémiai gyakorlatok 1 GY*	5 kredit
biomb1b17ea	Biokémia és molekuláris biológia 1 EA*	3 kredit
biometb17ea	Bioenergetika és metabolizmus EA*	2 kredit
biomb2b17ea	Biokémia és molekuláris biológia 2 EA	2 kredit
biomb2b17la	Biokémia és molekuláris biológia 2 GY	7 kredit

Biológus mesterképzés (magyar és angol nyelven is)

rendb1ub17em	Rendszerbiol. és omika tud. I. EA*	2 kredit
gentecub17em	Géntekológia EA*	2 kredit
gentecmb17lm	Géntekológia GY	6 kredit
mobivfmb17em	Molekuláris biol. – válogatott fej. EA	2 kredit
fehtudmb17em	Fehérjetudomány EA	2 kredit
motfehmb17em	Motorfehérjék EA	2 kredit
fizbikmb17em	Fizikai biokémia EA	2 kredit
fehfizmb17lm	Fehérjék fizikai vizsgálata GY	6 kredit
sejjelmb17em	Sejtes jelátvitel molekuláris alapjai EA	2 kredit
formb1mb17em	A formaképzés mol. biol. I. és II EA	4 kredit

Biotechnológus mesterképzés

gentecb18em	Géntekológia EA*	2 kredit
gentecb18lm	Géntekn. és rekomb. fehérjék GY*	3 kredit
fehfizb18vm	Fehérjék fizikai vizsgálata GY*	3 kredit
bioprob18lm	Biotechnológiai projekt gyakorlat I*	4 kredit

* Kötelező tárgyak a biológus oktatásban



A tanszéken diplomát szerzett diákok

(* Az 1968 előtt végzett diákok a Származás- és Örökléstani Tanszék Biokémiai Csoportjában dolgoztak)
 (** 2009-től BSc és MSc diplomák)

1955*	Mühlrad András	Lukács Noémi	Nikolas Gonis
1959*	Pászthory Valter	Menczel László	Georgios Karavanos
1962*	Göbel Vera	Premecz Gyögy	1997 Bódi Árpád
	Jáky Zsuzsa	1973 Cséke Csaba	Tolnai Miklós
		Végh Miklós	Tóth Attila
1963*	Barna József	1974 Németh Erika	1998 Cédulás Katalin
	Bálint Miklós	Pintér Katalin	Farkas László
	Fekete Győző	Kurennoj Igor	Kénesi Erzsébet
	Takács Károly	1975 Puzsár Erzsébet	Kovács Mihály
1964*	†Fábián Ferenc	1976 †Benedek Kálmán	Nagy Attila
	Bencsáth Aladár	Dankó Stefánia	Nagy Melinda
1965*	Gráf László	Jancsó Ágnes	1999 Eszes Viktor
	Hegyi György	Mészáros László	Gáspári Zoltán
	Kovács Mária	Monostori Éva	Jelinek Balázs
	Tresch Ádám	Nguyen Thi Thao	Katona Gergő
1966*	Báthori Edit	Simándi Péter	Marokházi Judit
	Boskó Sára	Szenesi Márta	2001 Medveczky Péter
	Jákó Zsuzsa	1978 Mócz Gábor	Siklódi Erika
	Toncsev Hriszto	1980 Meszéna Géza	Szólósi András
1967*	Horti Józsefné	1981 Nyitray László	2002 Blazsek Antal
	Rézler Judit	1983 Páldi András	Kövér Zita
	T. Nagy Éva	Tömösközi Zsuzsa	Tóth Judit
1968	Ajtai Katalin	1984 Sárközi Éva	Szente Borbála
	Horányi Margit	1985 Boldogh István	2003 Gombos Linda
	Stadler István	1987 Likó István	2004 Gyimesi Máté
	Szilágyi László	1990 Lengyel Zsolt	Gyöngyösi Norbert
1969	Antal Sára	Pál Gábor	Felföldi Gabriella
	Barát Erzsébet	1991 Szabó Katalin	Hnisz Dénes
	†Bíró Eszter	1992 Kaslik Gyula	Hódi Zsuzsa
	Kis Béla	Gyengő Dóra	2005 Kintses Bálint
	Nagy Ilona	1993 Hudáki Péter	Kovács Erika
	Schaefer András	1994 Málnási Csizmadia A	Simon Zoltán
1970	Divald András	Szabó Erika	Süveges Dániel
		Várallyay Éva	2006 Radnai László
1971	†Sain Béla	1995 Garinis Giorgos	Szenes Áron
	Ferencz Katalin		2007 Héja Dávid
1972	Bartha Ferenc		Petrik Éva
	Fejes Erzsébet		2008 Gudics Ágnes

	<i>Gyimesi Zsófia</i>	<i>Muzsik Ágnes</i>	<i>Tichy-Rács Alíz</i>
	<i>Képiró Miklós</i>	<i>Róna Gergely</i>	<i>Winkler Zsuzsanna</i>
	<i>Nagy Nikolett</i>	<i>Sipó Zoltán</i>	
	<i>Porrogi Pálma</i>	<i>Szabó Edit Zsuzsanna</i>	2013 <i>Horváth Ádám I. (BSc)</i>
	<i>Rauscher Anna</i>	<i>Zsigmond Áron</i>	<i>Krausz Sarah (BSc)</i>
	<i>Sarlós Kata</i>		<i>Kun Péter (BSc)</i>
	<i>Várkuti Boglárka</i>	2011 <i>Ács Veronika (BSc)</i>	<i>Mauskopf Zsófia (BSc)</i>
	<i>Vörös Judit</i>	<i>Dani Ráhel (BSc)</i>	<i>Nagy Zoltán A. (BSc)</i>
2009**	<i>Glatz Gábor (BSc)</i>	<i>Ecsédi Péter (BSc)</i>	<i>Schuller Dóra (BSc)</i>
	<i>Molnár Szilárd (BSc)</i>	<i>Martina Máté (BSc)</i>	<i>Sztikler János (BSc)</i>
	<i>Pancsa Rita (BSc)</i>	<i>Egri Péter</i>	<i>Takács Márton (BSc)</i>
	<i>Szabó Judit (BSc)</i>	<i>Glatz Gábor</i>	<i>Ács Veronika</i>
	<i>Szakács Dávid (BSc)</i>	<i>Koltai Mihály Bence</i>	<i>Dani Ráhel</i>
		<i>Molnár Szilárd</i>	<i>Dobrai Nikolett</i>
	<i>Balla Péter</i>	<i>Pál-Gábor Henrietta</i>	<i>Ecsédi Péter</i>
	<i>Ella Krisztina</i>	<i>Pancsa Rita</i>	<i>Garamszegi Anita</i>
	<i>Kádár Andrea</i>	<i>Simon Melinda</i>	<i>Martina Máté</i>
	<i>Lukács Melinda</i>	<i>Süveges Dániel</i>	<i>Póti Ádám</i>
	<i>Németh Adrienn</i>	<i>Szabó Judit</i>	<i>Vígh Eszter</i>
	<i>Papp Dániel</i>	<i>Szakács Dávid</i>	
	<i>Papp Gergő</i>	<i>Takács Balázs</i>	2014 <i>Ligeti Zoltán (BSc)</i>
	<i>Stráner Pál</i>		<i>Vadászi Henriett (BSc)</i>
	<i>Szabadkai-Klavács K.</i>	2012 <i>Gáspár Andrea (BSc)</i>	<i>Gáspár Andrea</i>
	<i>Szemes Judit Áfonya</i>	<i>Ihász Katalin (BSc)</i>	<i>Imrich Wanda</i>
	<i>Tóth Alexandra</i>	<i>Imrich Wanda (BSc)</i>	
	<i>Végner László</i>	<i>Pándy-Szekeres G (BSc)</i>	2015 <i>Erdős-Anga T. (BSc)</i>
	<i>Zsákai Lilla</i>	<i>Ráti Szilvia (BSc)</i>	<i>Varga Júlia (BSc)</i>
2010	<i>Bulyáki Éva (BSc)</i>	<i>Ravasz Lilla (BSc)</i>	<i>Baráth Dániel</i>
	<i>Fördös Ferenc (BSc)</i>	<i>Sok Péter Dániel (BSc)</i>	<i>Déri Máté Tamás</i>
	<i>Gervai Judit (BSc)</i>	<i>Soltész Borbála (BSc)</i>	<i>Imrich Vanda</i>
	<i>Homola Dániel (BSc)</i>	<i>Szedes Bálint (BSc)</i>	<i>Kocsis Zsófia</i>
	<i>Juhász Nóra (BSc)</i>	<i>Vető Lilla (BSc)</i>	<i>Horváth Ádám István</i>
	<i>Márialigeti B. (BSc)</i>	<i>Zámbó Boglárka (BSc)</i>	<i>Samu Aliz</i>
	<i>Molnár Eszter (BSc)</i>	<i>Biri Beáta</i>	<i>Szabó Anikó</i>
	<i>Póti Ádám (BSc)</i>	<i>Bognár Farkas Gábor</i>	<i>Vető Lilla</i>
	<i>Szegvári Gábor (BSc)</i>	<i>Boros Eszter</i>	
	<i>Szunyogh S. (BSc)</i>	<i>Bulyáki Éva</i>	2016 <i>Ákontz-Kiss Hanna</i>
	<i>Tichy-Rács Alíz (BSc)</i>	<i>Fördös Ferenc</i>	<i>Bató Rebeka (BSc)</i>
	<i>Varga Domokos (BSc)</i>	<i>Gervai Judit</i>	<i>Budai Anna (BSc)</i>
	<i>Vengring Anita (BSc)</i>	<i>Juhász Nóra</i>	<i>Herczeg Tamás (BSc)</i>
	<i>Zahorán Renáta (BSc)</i>	<i>Kocsis Andrea</i>	<i>Imre Bálint (BSc)</i>
		<i>Márialigeti Borbála</i>	<i>Kovács Zoltán (BSc)</i>
	<i>Borz Attila</i>	<i>Molnár Eszter</i>	<i>Köller Zsombor (BSc)</i>
	<i>Fabó Gabriella</i>	<i>Rádlí Martina</i>	<i>Mészáros N. (BSc)</i>
	<i>Fekete Anna</i>	<i>Szabó Eszter</i>	<i>Németh K. (BSc)</i>
	<i>Harami Gábor</i>	<i>Szegvári Gábor</i>	<i>Szigeti Krisztina (BSc)</i>
	<i>Jordanidisz Teodóra</i>	<i>Szimler Tamás Csaba</i>	<i>Takáts Tamás (BSc)</i>
	<i>Micsonai András</i>	<i>Szodorai Edit</i>	<i>Tordai Júlia (BSc)</i>
		<i>Szunyogh Sándor</i>	<i>Varga Éva (BSc)</i>

*Kele Zsófia
Krausz Sarah Laura
Nagy Zoltán Attila
Tóth Vilmos
Regenbach Fruzsina
Varga Tünde*

*2017 Bátora Dániel
Bencze Dávid
Bilics Viktória (BSc)
Cserkanschky A. (BSc)
Füzesi Dóra (BSc)
Jakab Blanka (BSc)
Kovácshegyi B. (BSc)
Novozánszky S. (BSc)
Pinke Gergely (BSc)
Szabó Lili (BSc)
Timár Emese (BSc)
Tukacs Vanda (BSc)*

*Csikós Vivien
Németh Zoltán Bálint
Madarasi Dóra*

*2018 Fülöp Máté (BSc)
Galambos Klaudia (BSc)
Valánszki Luca (BSc)
Gálik Nikoletta (BSc)
Juhász Adrienn (BSc)
Márton Lili (BSc)
Pálinkás János (BSc)
Tóth Benedek (BSc)
Winternitz Máté (BSc)
Cserkaszky Anna (BSc)*

*Németh Zsuzsanna
Fekete Ferenc
Szeőcs Natália
Budai Anna
Túrós Péter Demeter
Mészáros Nikolett
Kovács Zoltán
Johanna Priscila
Varga Éva
Mező Diána Tünde
Köller Zsombor
Németh Krisztina*



A tanszéken készült disszertációk

1954	<i>Bíró Endre</i>	<i>kandidátusi</i>	1977	<i>Váczai Kristóf</i>	<i>„kisdoktori”</i>
1959	<i>Mühlrad András</i>	<i>„kisdoktori”</i>	1978	<i>Szilágyi László</i>	<i>„kisdoktori”</i>
1964	<i>Mühlrad András</i>	<i>kandidátusi</i>	1979	<i>Mócz Gábor</i>	<i>„kisdoktori”</i>
1966	<i>Bálint Miklós</i>	<i>„kisdoktori”</i>		<i>Dankó Stefánia</i>	<i>„kisdoktori”</i>
	<i>Bíró Endre</i>	<i>MTA doktori</i>	1980	<i>Kelemen Gabriella</i>	<i>kandidátusi</i>
	<i>Kelemen Gabriella</i>	<i>„kisdoktori”</i>	1981	<i>Wolf Imre</i>	<i>„kisdoktori”</i>
1967	<i>Hegyi György</i>	<i>„kisdoktori”</i>	1982	<i>Jancsó Ágnes</i>	<i>„kisdoktori”</i>
1968	<i>Fábián Ferenc</i>	<i>„kisdoktori”</i>	1983	<i>Nyitray László</i>	<i>„kisdoktori”</i>
1969	<i>Ajtai Katalin</i>	<i>„kisdoktori”</i>	1984	<i>Bálint Miklós</i>	<i>MTA doktori</i>
	<i>Schaefer András</i>	<i>„kisdoktori”</i>		<i>Pintér Katalin</i>	<i>kandidátusi</i>
1970	<i>Dobronai Pál</i>	<i>„kisdoktori”</i>	1987	<i>Sárközi Éva</i>	<i>„kisdoktori”</i>
1972	<i>Fábián Ferenc</i>	<i>kandidátusi</i>	1989	<i>Boldogh István</i>	<i>„kisdoktori”</i>
1973	<i>Bálint Miklós</i>	<i>kandidátusi</i>	2001	<i>Hegyi György</i>	<i>MTA doktori</i>
	<i>Hegyi György</i>	<i>kandidátusi</i>	2009	<i>Málnási-Csizmadia A.</i>	<i>MTA doktori</i>
1974	<i>Ferencz Katalin</i>	<i>„kisdoktori”</i>	2010	<i>Nyitray László</i>	<i>MTA doktori</i>
1976	<i>Pintér Katalin</i>	<i>„kisdoktori”</i>	2012	<i>Kovács Mihály</i>	<i>MTA doktori</i>



ELTE Biológia Doktori Iskola Szerkezeti Biokémia programja

Programvezetők: Gráf László, ELTE Biokémiai Tanszék: 1997-2012

Nyitray László, ELTE Biokémiai Tanszék: 2012-2016











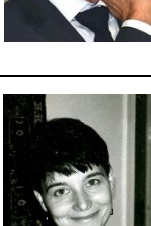



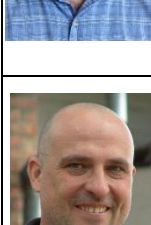

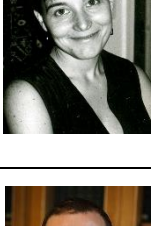


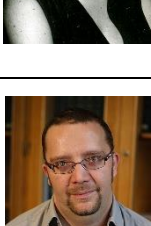
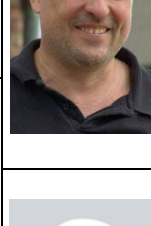



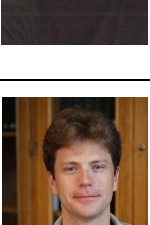
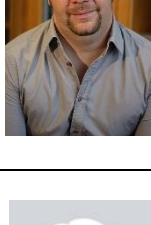
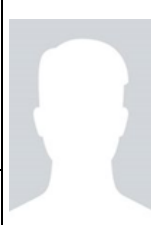

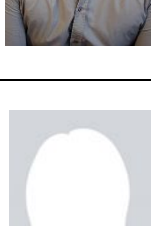
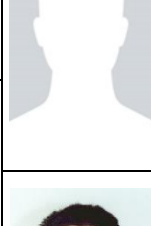
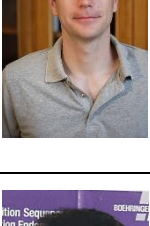


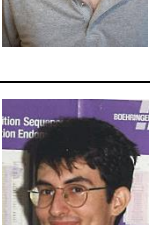



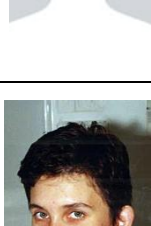




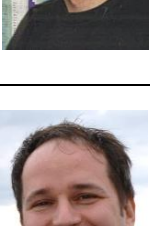
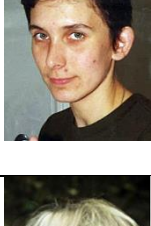
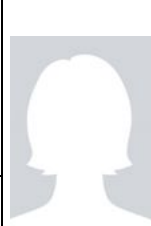

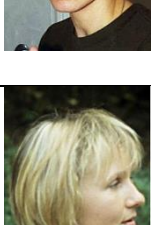



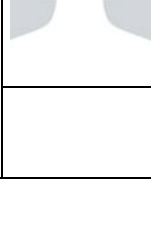
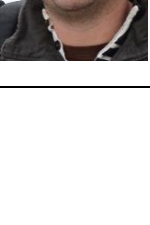

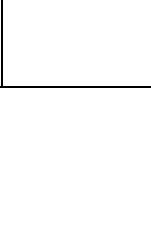
Kovács Mihály, ELTE Biokémiai Tanszék: 2016-

A doktori program kurzusai:

- BIO/8/1 Irányított evolúciós megközelítések a fehérjetudományban
- BIO/8/4 DNS hibajavító mechanizmusok: sejtbeli kapcsolatok
- BIO/8/5 DNS hibajavítás szerkezeti biológiája
- BIO/8/6 Rendezetlen fehérjék szerkezete és funkciói
- BIO/8/7 Journal Club
- BIO/8/8 Tranziens enzimkinetika GY
- BIO/8/9 Fluoreszcencia spektroszkópia GY
- BIO/8/10 Tranziens enzimkinetika
- BIO/8/11 Fluoreszcencia spektroszkópia
- BIO/8/12 Fehérjék feltekeredése: a helyes és hibás szerkezet kialakulásának mechanizmusai
- BIO/8/13 Fehérjék szerkezetének és kölcsönhatásainak vizsgálata: módszertani áttekintés
- BIO/8/15 Fizikai biokémia
- BIO/8/16 Eukariota jelátvitel: fehérje hálózatok
- BIO/8/17 Hallgatói beszámolók
- BIO/8/19 Biológiai mérések statisztikai elemzése
- BIO/8/20 A fehérjekrisztallográfia módszerei
- BIO/8/23 Szent-Györgyi Albert előadássorozat
- BIO/8/24 Alapkutatástól a célzott daganatterápiáig
- BIO/8/29 Fehérje bioinformatikai eszközök alkalmazása a gyakorlatban
- BIO/8/30 Fehérjék és peptidok térszerkezetvizsgálata NMR spektroszkópiával
- BIO/8/32 Kezdő programozás biológusoknak



A tanszéken PhD fokozatot szerzett diákok

Év	Témavezető	Doktorandusz			
1997	Bálint Miklós	Bartha Kálmán			
1997	Gráf László	Kaslik Gyula			
1997	Gráf László	Pál Gábor			
1999	Nyitrai László	Málnási-Csizmadia A.			
1999	Szilágyi László	Várallyai Éva			
2002	Gráf László	Antal József			
2002	Gráf László	Bódi Árpád			
2002	Nyitrai László	Kovács Mihály			
2002	Gráf László	Malik Zulfiqar			
2002	Gráf László	Reményi Attila			
2002	Gráf László	Sumaira Amir			
2004	Gráf L. és Perczel A.	Hudáky Péter			
2004	Szilágyi László	Katona Gergely			
2004	Szilágyi László	Kénesi Erzsébet			
2004	Gráf László	Szabó Erika			
2006	Gráf László	Fodor Krisztián			
2006	Venekei István	Marokházi Judit			

					
2006	Nyitray L. és Kovács M.	Tóth Judit			
2007	Szilágyi László	Medveczky Péter			
2007	Szilágyi László	Tóth Júlia			
2008	Szilágyi L. és Gráf L.	Gombos Linda			
2008	Málnási-Csizmadia A.	Gyimesi Máté			
2008	Gráf László	Jelinek Balázs			
2008	Gráf László	Siklódi Erika			
2008	Gráf L. és Pál G.	Szenthe Borbála			
2009	Málnási-Csizmadia A.	Kintses Bálint			
2010	Venekei István	Felföldi Gabriella			
2011	Kardos J. és Liliom K.	Pál-Gábor Henrietta			
2011	Nyitray László	Süveges Dániel			
2011	Kovács Mihály	Takács Balázs			
2012	Nyitray László	Hódi Zsuzsa			
2012	Pál G. és Gál Péter	Kocsis Andrea			
2012	Venekei István	Mustafa Massoud			
2012	Nyitray László	Radnai László			
2012	Kovács Mihály	Sarlós Kata			
2012	Málnási-Csizmadia A.	Simon Zoltán			

					
2012	Pál G. és Jákó Éena	Szenes Áron			
2012	Málnási-Csizmadia A.	Zhenhui Yang			
2013	Pál Gábor	Héja Dávid			
2013	Kovács Mihály	Nagy Nikolett			
2013	Nyitray L. és Pál G	Rapali Péter			
2013	Málnási-Csizmadia A.	Várkuti Boglárka			
2013	Reményi Attila	Zeke András			
2014	Kovács Mihály	Kocsis Zsuzsa			
2014	Málnási-Csizmadia A.	Rauscher Anna			
2015	Reményi Attila	Glatz Gábor			
2015	Málnási-Csizmadia A.	Képiró Miklós			
2015	Nyitray L. és Pál G.	Kiss Bence			
2015	Málnási-Csizmadia A.	Peragovics Ágnes			
2016	Reményi Attila	Garai Ágnes			
2016	Kovács Mihály	Harami Gábor			
2016	Kardos József	Micsonai András			
2016	Gráf László	Molnár Tamás			
2016	Gráf László	Porrogi Pálma			
2017	Nyitray László	Biri-Kovács Beáta			

Tudományos címek, díjak

Gombos Linda

- Deák Ferenc Ösztöndíj (2007)

Gráf László

- Akadémiai Díj (1979)
- MTA levelező tagja (1993)
- Széchenyi Díj (1998)
- Széchenyi Professzori Ösztöndíj (1998)
- MTA rendes tagja (2001)
- A Port Elizabeth University Díszdoktora (2003)
- Kajtár Emlékérem (2005)
- „*Mindentudás Egyeteme*”: *Fehérjeszobrászat: az alkotás öröme és haszna* (2005)
- Pro Universitate Emlékérem Arany fokozata (2008)
- Tankó Béla életműdíj (2012)

Harami Gábor

- MTA Prémium Posztdoktori Ösztöndíj (2017)
- Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2017)

Hegyí György

- Széchenyi Professzori Ösztöndíj (1999)
- Pro Universitate Emlékérem Arany fokozata (2009)

Kardos József

- Japan Society for the Promotion of Science posztdoktori ösztöndíj (2001)
- Akadémiai Ifjúsági Díj (2002)
- Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2005, 2011)
- Öveges József Ösztöndíj (2006)

Kovács Mihály

- Lenfant Biomedical Fellowship Award (NIH, 2004-2005)
- Fellows Award for Outstanding Research (NIH, 2004)
- Fellows Award for Research Excellence (NIH, 2004)
- Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2006)
- Sigma-Aldrich Díj, 1. helyezés (Sigma-Aldrich Kft., 2008)
- Talentum Díj (2009)
- Ignaz L. Lieben Díj (Osztrák Tudományos Akadémia, 2011)
- Faculty of 1000 Evaluation (2012)
- Orloff Science Award (NIH, 2013)
- NHLBI Director's Award (National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, USA, 2013)
- Bolyai Emléklap (2017)
- Akadémiai Díj (2017)

Kurucz Váradi Katalin

- Pro Universitate Emlékérem Arany fokozata (2009)

Málnási-Csizmadia András

- Magyary Zoltán Ösztöndíj (2001)
- Békéssy Ösztöndíj (2003)
- EMBO Young Investigator Award (2004)
- EMBO/HHMI Researcher Award (2004)
- Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2007)
- Visiting Professor of Hebei United University (2013)
- Akadémiai Díj (2017)

Micsonai András

- Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2017)
- Akadémiai Ifjúsági Díj (2018)
- Bolyai+ Ösztöndíj (2018)

Nyitray László

- Széchenyi Professzori Ösztöndíj (1997)
- Széchenyi István Ösztöndíj (2001)
- ELTE TTK Tudományos Diákköri Díj (2008)
- Mestertanár Aranyérem (2013)
- Akadémiai Díj (2017)

Pál Gábor

- Life Sciences Díj (Magyar Biokémiai Egyesület, 1997)
- Genentech Recognition Award (1998)
- Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2008)
- A Kar Kiváló Oktatója (ELTE TTK, 2010)
- Magyar Kutatási Díj (Sanofi-Aventis Zrt., 2010)
- Pro Scientia Aranyérmes Diák Témavezetője Díszoklevél (OTDK Tanács, 2011)
- Az ELTE Innovatív Kutatója (2012, 2017)
- Bolyai-plakett (2012)
- Juhász-Nagy Pál Tehetséggondozó Díj (2013)

Patthy András

- Akadémiai Díj (1973)
- Akadémiai Díj (1979)
- Széchenyi Professzori Ösztöndíj (1999)

Szakács Dávid

- Pro Scientia Aranyérem (2011)
- Az ELTE Innovatív Kutatója (2017)

Szilágyi László

- Széchenyi Professzori Ösztöndíj (1997)
- Széchenyi István Ösztöndíj (2001)
- Sapientia - Erdélyi Magyar Tud.egy. Biomérnöki Szakok Alapítói Oklevél (2009)
- Pro Universitate Emlékérem, Arany fokozat (2010)

Venekei István

- A Kar Kiváló Oktatója (ELTE TTK, 2015)
- Pro Universitate Emlékérem, Ezüst fokozat (2018)

Motorfehérjéssel az akadémiai díjig¹

Kovács Mihály, Málnási-Csizmadia András és Nyitrai László

Nagy megtiszteltetésként éltük át, amikor 2017 májusban az MTA 188. közgyűlésén Lovász László elnök úr kezéből megosztott Akadémiai Díjat vehettünk át. Ebben az írásban röviden összefoglaljuk szakmai életutunkat, kezdve a Szent-Györgyi Albertig visszanyúló gyökerektől, a hármunkat összekötő kapcsolaton át a jelenlegi kutatási témáinkig.



A hármas korelnökeként én, (**Nyitrai László**) leszek az első megszólaló. Tudományos munkásságunk az ELTE Biokémiai Tanszékhez köt bennünket, egy olyan szakmai műhelyhez, amelynek fő kutatási iránya az 1968-as megalakulástól kezdve Szent-Györgyi Albert izom-biokémiai kutatásainak folytatása volt – sikerrel, nemzetközileg is kiemelkedő szinten. A Tanszék alapító professzor, Bíró

Endre pályáját a Trefort-kerti Szent-Györgyi laboratóriumban kezdte, közvetlenül folytatva az először Szegeden 1943-ban izolált miozin, az izom motorfehérjéjének vizsgálatát. Első jelentős eredményét Szent-Györgyi Andrással (Albert unokaöccsével) közölte [1]², aki sokkal később e sorok írójának meghatározó szakmai mentora lett, és mindhármunk pályájára nagy hatással volt. Mivel Szent-Györgyi Andrással számos közös publikációnk van, és mivel neki sok közös közleménye volt Alberttel, a Szent-Györgyi Albert-számunk” (utalva az Erdős-számra) mindhármunknak 2.

Biológusként végeztem az ELTE-n, s már diákként a Bíró-tanszéken kezdtem dolgozni Bálint Miklós csoportjában. A miozin „funkcionális anatómiájának” vizsgálatába kapcsolódtam be, amely kutatási területet ő, valamint a tanszék „másodgenerációsai”, elsősorban Hegyi György és Szilágyi László művelték, magas szinten. Ezt a logikát követve én a Szent-Györgyi Albert elindította „miozinológiai” kutatások harmadik generációját képviselem, míg két társdíjazott kollégám, valaha tanítványaim, a negyedik generációhoz tartoznak. Első, jelentős visszhangot kiváltó közleményemben sikerült azonosítanunk az izommiozinon (miozin-2) belül azt a régiót, amely a molekula filamentumképzéséért felelős (ez a „ragadós” peptidszakasz a *coiled-coil* szerkezetű „rúd” C-terminális vége közelében helyezkedik el, s ma *assembly competence domain* néven szerepel az irodalomban) [77]. Hamar be kellett kapcsolódnom a tanszék oktatómunkájába is, de az egyetemi doktori cím megszerzése után szakmai fejlődésemben a döntő szerepet egy közel hároméves tanulmányút jelentette a '90-

¹ A Biokémia folyóirat XLI. évfolyam 3. számában megjelent írás kissé módosított változata.

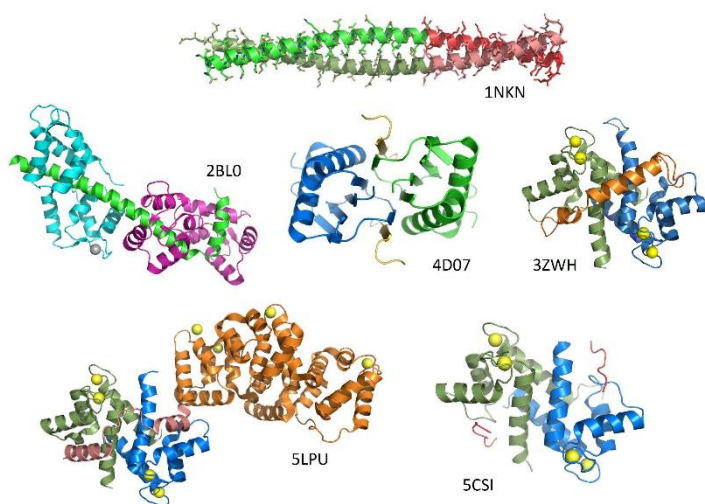
² A hivatkozások a kiadványban szereplő TANSZÉKI PUBLIKÁCIÓS LISTA sorszámaira vonatkoznak.

es évek elején Szent-Györgyi András laboratóriumában, Bostonban, akinek az első, Magyarországról érkezett munkatársa voltam (pár évvel korábban már eltöltöttem egy évet az USA-ban, a szintén a Szent-Györgyi iskolából indult Gergely János kutatócsoportjában, a Boston Biomedical Research Institute-ban). A kutatási feladatom akkoriban jelentős szakmai kihívást jelentett, a fésűkagyló miozin nehéz láncát kellett klónoznom [108]. Ezen a tanulmányúton sikerült elsajátítanom a rekombináns DNS-technológiát a fehérjék szerkezet-funkció vizsgálatában. Ezt a tudást a hazatérésem után hamarosan bevezethettem az oktatásba, másrészt Csuli jóvoltából (ahogy barátai és a nagy izomkutató generáció tagjai Szent-Györgyi Andrást hívták) itthon folytathattam az érdekes szabályozással bíró kagylóizom-miozin kutatását. Az első, már önálló kutatóként írt közleményben azt az érdekes molekuláris biológiai eredményt mutattuk be, hogy a puhatestűekben – a gerincesektől eltérően – a harántcsíkolt és a simaizom-miozin nehézláncot egyetlen gén kódolja, amiről a két különböző enzimatiságú izoforma alternatív *splicing*-gal keletkezik [114].

Az első diákjaim görög biológus hallgatók voltak (közülük George Garinis ma ERC nyertes kutató hazájában), míg az első doktoranduszom Málnási Csizmadia András (Málna) volt, aki nem kisebb ambícióval csatlakozott hozzám, mint hogy a miozin motor működésének még fel nem tárt titkait akarja megismerni. Mára ez több vonatkozásban sikerült is neki, amit a megosztott Akadémiai-díj (meg a korábbi ERC pályázata) is tükröz. De erről alább ő maga számol majd be. Ugyan a PhD disszertációjában még csak a kagylómiozin regulációjával kapcsolatban elért eredményeinket mutathatta be [130, 137], a posztdoktori évei azonban meghozták számára a nagy szakmai áttörést. Szent-Györgyi András laboratóriumában még doktoranduszként töltött el egy évet, majd tanácsomra posztdoktorként Clive Bagshaw-nál, a Leicesteri Egyetemen folytatta a kutatómunkáját.

Korábban jómagam évekig próbálkoztam rekombináns fehérjeként előállítani enzimaktivitással bíró miozin fragmentumokat, amit végül a Lasker-díjas James Spudich-nak egy nyálkagomba miozinnal, nyálkagomba expressziós rendszerben (*Dictyostelium* sejt kultúrában) sikerült megoldania. A sikeres kísérleteket Dietmar Manstein végezte, s az ő heidelbergi csoportjától vettük át a technológiát, ami így budapesti közvetítéssel került Angliába – a közvetítő pedig Kovács Mihály, Stoci, a megosztott Akadémiai-díj harmadik kitüntetettje volt. Ő az én témavezetésem mellett szerzett biológus diplomát, majd kezdte meg doktori tanulmányait, ugyanakkor a disszertációjának legérdekesebb kísérleteit angliai tanulmányútjai során, Clive Bagshaw laboratóriumában, Málnával szorosán együttműködve végezte (ld. lentebb). Ennek az együttműködésnek a legfontosabb eredményeiről Málna és Stoci fognak az alábbiakban röviden beszámolni. Stoci pályáján tőlem az utolsó muníciót azzal kapta, hogy a PhD-jának megszerzése után beajánlottam a korábbi Szent-Györgyi András tanítvány, az NIH-ben dolgozó Jim Sellers csoportjába, ahol elsősorban a nem-izom miozin izoformák motorikus működésének összehasonlítása terén ért el nagyhatású eredményeket – de erről is majd ő ír. Mellékszálként megjegyzem, hogy szintén az én itthoni motorfehérje csoportomban kezdett dolgozni a ma már Talentum- és Junior Prima Díjas kutató, Tóth Judit is, aki ma Stoci felesége és három gyermekük boldog édesanyja.

Az én érdeklődésem a „miozinológián” belül időközben a szerkezeti biológia felé tolódott. Mivel a teljes miozin molekula atomi szerkezetű vizsgálata a mérete és nagy flexibilitása miatt nehézségekbe ütközött, a *divide et impera* elv alapján az egyes funkcionálisan érdekes molekularegiók és domének szerkezetvizsgálatát tűztem ki célul, először csak „bedolgozóként” Carolyn Cohen Brandeis Egyetem-beli csoportjával, később már saját csoportommal. Az első munkáinkban a konvencionális miozin (miozin-2) kétfejűségével és a regulációs képesség (legyen az foszforiláció vagy kalciumion-kötés általi szabályozás) szerkezeti hátterével foglalkoztunk. Elsőnek sikerült – bármilyen miozinból – *coiled-coil* szerkezetű fragmentum kristályszerkezetét meghatároznunk. Ez a kagyló miozin fej-nyak régióját képviselő, szerkezetileg instabil régió volt, ami instabilitás a szabályozás előfeltétele. Hogy lehetett egy ilyen instabil fehérjét kristályosítani? A trükk az volt, hogy kiméraként hozzákapcsoltam egy élesztő transzkripció faktorból származó Leu-cipzárt [173]. Sikerült egy Ca^{2+} -gátolt miozin regulációs doménjének a szerkezetét is meghatároznunk, amely érdekes, nem-konvencionális EF-kéz Ca^{2+} -kötőhelyet tartalmazott [221], valamint Stocival együtt társszerzői voltunk az első rigor-szerű állapotban kristályosodott, kalmár (*Loligo*) szifonizomból származó miozin fej (S1) kinetikai jellemzésének és a szerkezetét közlő munkának [240].



Fehérje térszerkezeti modellek NyL munkacsoportjából

A 6-os osztályba tartozó miozin fragmentumok vizsgálatából kiindulva sikerült felfedeznünk (egy amerikai és egy angol kutatócsoporttal párhuzamosan) egy eddig ismeretlen fehérjeszerkezeti motívumot, a magányos nagy töltéssűrűségű alfa-hélixet (CSAH: *charged single alpha-helix*), amely több nem-konvencionális miozin osztályba tartozó motorfehérjénél a mechanikai erőkar meghosszabbításában játszhat szerepet. A motívum viszonylag kevés fehérjében

fordul elő (emlős proteomok a gyakorisága kb. 2%), de ezek változatos funkcióval bírhatnak [268, 319]. Gáspári Zoltán és Tóth Gábor bioinformatikus kollégáim által kifejlesztett két CSAH predikciós program az interneten hozzáférhető (<http://csahserver.itk.ppke.hu>).

A szakmai érdeklődésem homlokterében egy évtized óta a fehérje-fehérje kölcsönhatások (PPI) kutatása áll, különösképpen az olyan komplexeké, ahol egy globuláris fehérjéhez/doménhez egy ún. lineáris motívum kötődik. Természetesen a motorfehérjéktől sem váltam meg. Sok szempontból körüljártuk az LC8 dinein könnyű lánc elnevezésű csomóponti fehérje kölcsönhatásait [307]. Érdekessége, hogy ez az egyik legkonzervatívabb, homodimer szerkezetű eukarióta fehérje, amely a dinein motoron kívül az 5-ös osztályba

tartozó miozin egyik formájához is kötődik [230]. Korábban úgynevezett kargó-adapter szerepét feltételezték, mi viszont azt derítettük ki róla, hogy alapvetően „csak” annyi a szerepe, hogy két lineáris motívumot (pl. a dinein és a miozin motor „rúdrészének” két azonos láncát) mintegy molekuláris ragasztóként összetartva stabilizálja (a szállító motorfehérjék esetén *coiled-coil* szerkezeteket stabilizál, s ezzel indirekt módon segíti a kargó-kötést). Stoci hathatós segítségével a komplex kialakulásának mechanizmusát is fel tudtuk tárni [285], míg egy *in vitro* evolúciós eljárással, az ún. fág-bemutatással – Pál Gábor kollégám módszertani tudását segítségül hívva – az LC8-kötő lineáris motívum teljes szekvencia terét feltártuk és ebből az információból kiindulva számos új kötőpartner fehérje létét jósoltuk meg [304].

Egy másik homodimer fehérje, a Ca^{2+} -kötő S100A4 és egy miozin lineáris motívum szerkezeti vizsgálata meglepetéssel szolgált. Ez a gerinces-specifikus fehérje jelentős patológiás szereppel bír: metasztázis markernek tekinthető számos ráktípusnál (egyik „leánykori neve” metasztazin volt), valamint szintén biomarkere például a reumás ízületi gyulladásnak és több szöveti fibrózisnak is. A nem-izom típusú, a sejtmotilitásban szabályozó szerepet betöltő nem-izom miozin-2A (NM2A) *coiled-coil* C-terminálisa, az általam ifjú koromban azonosított ACD közelében kötődik, s mindenki azt feltételezte, hogy az LC8 komplexekhez (és az összes korábban ismert mindegy fél tucat S100 komplex szerkezetéhez hasonlóan) szimmetrikus, 2:2 lánc-sztöchiometriájú komplexet hoz létre. Ezzel szemben egy érdekes aszimmetrikus komplex szerkezetet tártunk fel, ami alapján a miozin filamentumok szételését okozó (és indirekt módon ezáltal a sejtmotilitást fokozó) hatását szerkezetileg magyarázni tudtuk [318, 397]. Ebből a szerkezetből kiindulva, kiegészítve a miozin kötőpeptid *in vitro* evolúciójával, Pál Gáborral közösen jelenleg egy alkalmazott kutatási pályázat támogatásával egy S100 biomarker kimutatási eljárás kifejlesztésén dolgozunk.

Azóta egy másik aszimmetrikus S100A4 komplex szerkezetét is meghatároztuk, amelyet a szintén tumorokban is felszaporodó kalciumkötő és membrán-membrán kölcsönhatásokat szabályozó annexin-A2 fehérjével hoz létre [424]. Ugyan a komplexek szerkezetét még nem sikerült meghatároznunk, de bizonyítottuk, hogy az S100A4 a transzglutamináz-2 enzimmel és az ezrin citoskeletális fehérjékkel szintén aszimmetrikus komplexeket alakít ki [414, 440]. Végül ma már úgy véljük, hogy az egyébként relatíve ritka aszimmetrikus PPI komplex szerkezetek az S100 családban meglehetősen gyakoriak, ami különböző előnyöket biztosíthat a teljesen szimmetrikus komplexekhez képest. A legutoljára jellemzett ilyen komplex, az S100B és az Rsk1 MAPKAP-kináz enzim között jön létre, többek között rossz prognózisú melanóma sejtekben. Ez a (ráadásul) „bolyhos” komplexet leíró és a kölcsönhatás funkcionális következményeit vizsgáló munkánk (a társszerzők között Stocival) a J. Biol. Chem. folyóiratban *Paper of the Week* címet érdemelt ki [415].

Végül egy bekezdés a köszöneté, amelyben meg szeretném név szerint is említeni azokat a további diákjaimat, már végzett vagy jelenleg is PhD hallgatóimat, akik nélkül a fenti eredmények nem születhettek volna meg: Hódi Zsuzsa, Radnai László, Süveges Dániel, Rapali



Nyitray László munkacsoportja 2016-ban (NyL, Ecsédi Péter, Szabó Lili, Ligeti Zoltán, Vadászi Heni, Gógl Gergő, Biri-Kovács Beáta és Kiss Bence)

Péter, Kiss Bence, Biri-Kovács Beáta, Ecsédi Péter és Gógl Gergő. Ugyanez igaz az itt nem felsorolt szakdolgozó diákjaimra és együttműködő partnereimre, akik közül csak a legfontosabbak szerepeltek név szerint a szövegben, a többi név a hivatkozott közlemények szerzői között szerepel.

Saját szakmai eredményeim és a közös múltunk, részben jelenünk dióhéjban történő bemutatása után átadom a szót társdíjazott kollégáimnak, hogy beszélhessenek a motorenzimek kutatása

terén elért izgalmas és igen nagyhatású felfedezéseikről, amelyekre az érintettség okán én is igen büszke vagyok.

A középső élete mindig a legnehezebb... Én (**Málnási-Csizmadia András**, Málna) voltam Nyitray Laci első PhD hallgatója, később pedig Leicesterben Stoci PhD-jának megszületését nagyrészt én segítettem, ezért nekem meg Stoci volt az első. Így a „középső” mindenképp én vagyok, és ebből is következően sok mindenben úttörőként kellett haladnom a tanszék életében is. Azonban semmiképp sem nehéznek, hanem inkább élményekben gazdag útnak nevezném az eddigi karrieremet. Ez nagyrészt Stoci és Laci támogatásának és barátságának is köszönhető. Ahogy fentebb Laci leírta, egészen különleges élmény az, hogy közvetlenül Szent-Györgyi Albert tudományos örökségét vihetjük tovább, amit még különlegesebbé tesz az, hogy Albert unokatestvérét, Szent-Györgyi Andrást mindhármunk mentorunknak tekinthetjük, sőt a család közvetlen jó barátai is lehettünk, különösen Orsi (Ursula Rowan, született Miskolczi Orsolya, Albert nevelt lánya, András felesége) szeretete és barátsága révén.

Ha az én kutatói kezdeteimre gondolok vissza, amelyek a Gödöllői Egyetemről indultak, akkor már első témavezetőm is az ELTE Biokémiai Tanszékéről származó kiváló kutató, Fábrián Ferenc volt. Tőle tanultam a miozin izolálás rejtelseit. Két gödöllői év után kezdtem újra az egyetemet biológia-kémia szakon, az ELTE-n, és Fábrián tanár úr tanítványaként már elsősként csatlakozhattam a Biokémiai Tanszék csapatához. Bálint Miklós volt az első témavezetőm, de a többi tanáromtól, Szilágyi Lászlótól, Hegyi Györgytől is sokat tanultam. Ilyen támogatással nem volt nehéz kiemelt díjazottként második helyezést elérni az OTDK-n. De ennél sokkal izgalmasabb volt az, amikor az éppen Amerikából hazatérő Szilágyi Laci próbálta reprodukálni Kary Mullis PCR kísérletét, és különböző hőmérsékletű edények között rakosgatta a csövecskéket a megfelelő időpontokban. Ekkor természetesen Magyarországon sokan még nem is hallottak a PCR-ről. A tanszék pedig különleges műhely volt számomra abból a szempontból is, hogy itthon Gráf László vezetésével az első heterológ

fehérjeexpressziót a tanszék kutatói csapata végezte. Az egyetemi éveim befejezése táján jött haza Nyitray Laci Bostonból, a Szent-Györgyi laborból, és én rögtön csatlakoztam hozzá, hiszen Laci alkalmazta elsőként az izombiokémiában a molekuláris biológiai módszereket. Végre a miozin aktív doménjének hatásmechanizmusát kezdhettem el tanulmányozni atomi szinten, hiszen kezünkben volt a módszer, hogy tetszőlegesen cserélgethettük az aminosavakat a fehérjében, és így tanulmányozhattuk annak működését.

A PhD időszak egy részét Szent-Györgyi András (nekem Andrew) laborjában tölthettem a Brandeis Egyetemen. Egészen különleges atmoszférába kerültem, ahol az izombiokémia legnagyobb alakjaival ismerkedhettem meg és dolgozhattam együtt. Andrew egyik legjobb barátja volt a szomszéd épületben dolgozó Hugh Huxley, aki a csúszó filamentum (*sliding filament*) teóriát alkotta meg az ötvenes években. Andrew legközelebbi kollégája Carolyn Cohen volt, akivel együtt az elsők között határozták meg aktív miozin fej atomi szerkezetét a 90-es években. Én azzal foglalkoztam, hogy a miozin „nyaki” régiója, az erőkar hogyan kommunikál a „fejben” lévő aktív centrummal. Igen nagy élmény volt elsőként látni saját szememmel, hogyan is néz ki a nyaki régió elektronmikroszkópos képeken [130].

A PhD elvégzése után újabb fantasztikus helyre kerültem, ahol megismerhettem a kvantitatív enzimológia és enzimkinetika rejtelmét Clive Bagshaw révén, Leicesterben. Clive csodálatos kutató, angol ridegsége-hidegsége ellenére remek barát és mellesleg nagyon jó madarász is. A felvételi interjún nagy hasznát vettem annak, hogy kiskorom óta madarászta, mert amikor együtt elmentünk „teszt-madarászni” (ő tesztelt engem), felismertem a különböző elénk kerülő fajokat, és – angol szakszókincs híján – latinul neveztem meg őket, ami igen mély benyomást tett Clive-ra. Ennek köszönhetően a világ egyik legjobb enzimkinetikusától tanulhattuk meg (én és később Stoci is), hogyan is jellemezhető kvantitatívan egy enzim működése, és ebből hogyan vonhatunk le következtetéseket a működés szerkezeti hátterére. Clive laborjában az érkezésem előtt nem volt még molekuláris biológiai eszköztár. Magyarországról én vihettem ezt a tudást Angliába, és a világon az elsők között gyártottunk aktív miozin doméneket heterológ expresszió segítségével (ld. Laci beszámolóját is). A tranziens enzimkinetikai és fluoreszcens módszerek valamint a molekuláris biológia kombinációja jelentős áttörést eredményezett: az enzim különböző pontjaira célzottan fluoreszcens aminosavakat építettünk, amelyek érzékelték a környezetük konformáció-változását az enzim működése során. Ennek segítségével közvetlenül vizsgálhattuk, hogy az egyes funkcionális régiók hogyan befolyásolják egymás működését [144]. Egy olyan komplex enzim esetében, mint a miozin, ez egy igen érdekes tudományos kérdés, hiszen a hatékony működéshez az ATP-kötőhely, az aktin kötőhely és az erőkar mozgatásáért felelős régió harmonizált együttműködése szükséges. Nem mindegy, hogy melyik folyamat melyik után következik, és kérdés az, hogy ezekről a változásokról hogyan „értesülnek” a távoli régiók. Sikerült feltárnunk, hogy az ATP hidrolízise az aktin megkötése előtt megállítja az erőkar mozgását „felhúzott” állapotban, valamint kimutattuk, hogy ezt követően az aktin-kötő árok bezáródik, ami miatt a miozin erősen képes kötni az aktint [180]. A kutatásainkat igen izgalmas nemzetközi versenyben végeztük, például az utóbbi felfedezést három nagy

kutatócsoport egyetlen héten publikálta nívós folyóiratokban [Coureux et al. (2003), *Nat.* **425**, 419-23 és Reubold et al (2003) *Nat. Struct. Biol.* **10**: 826-30.]

Igen nagy megtiszteltetés volt számomra, hogy az akkor Gráf László vezette tanszék közössége a posztdoktori időszakom után befogadott, és úttörőként az első valóban önálló, klaszszikus kutatócsoportot megalapíthattam Wellcome Trust, EMBO és Howard Hughes Medical Institute pályázati támogatással. Ezek valóban úttörő idők voltak Magyarországon, mert az ilyen külföldi pályázati támogatások ekkoriban indultak és ezek révén alakulhattak országszerte az új és önálló kutatócsoportok. A nagyvonalú támogatásokkal együttvéve is igen nehéz, útkereső időszak volt ez pályámon, sok tudományos kudarc is ért. Például évekig próbáltunk olyan miozin konstrukciókat előállítani sikertelenül, amelyekbe fényérzékeny keresztkötő molekulákat helyeztünk volna abból a célból, hogy az egyes régiókat molekuláris szinten fényaktiváció segítségével mozgassunk. Nem sikerült, habár ezek lettek volna az első – ma már oly divatos – fotoreaktív molekuláris kapcsolók... Sikerült azonban fontos mechanisztikus összefüggéseket feltárni a miozin aktív centrumában. Gyimesi Mátéval kimutattuk, hogy a foszfát-felszabadulást megelőzi az erőkar mozgása [262], ami a későbbiekben igen fontos alapja lett egy Stocival közösen felállított motorenzim-modellnek [291]. Kimutattunk továbbá egy új aktin kötőhelyet a miozin fejben, és Kintses Bálinttal részletesen feltártuk, hogy az aktin-kötés és az erőkar mozgás hogyan függ össze [251]. A későbbi kutatásaink szempontjából igen fontos cikket írtunk Stocival, amelyben a miozin egyetlen ismert specifikus gátlószerének molekuláris mechanizmusát és szerkezetét tártuk fel [194].



Az ötezredik ERC pályázat jubilálása és a Molekuláris Tetoválás

Ekkor érkezett 2006, az European Research Council megalapítása, amely ki is írta az első kiválósági pályázatot. Stoci igen erős támogatásával és segítségével hónapokon keresztül formáltuk a pályázati anyagunkat, és be is adtuk. Az összes tudományágra körülbelül 300 győztest hirdettek mintegy tízezer jelentkező közül. Ebben az első évben az összes európai országot figyelembe véve Magyarország szerepelt a méretéhez viszonyítva magasan a legsikeresebben 8 megnyert pályázattal, amelyből négy az ELTE-re jutott. Az igen szerencsések közé kerültünk, és ez a szerencse alapvetően és vitathatatlanul meghatározta karrieremet. Lépepről lépésre sikerült egyre erősebb

labort építeni, valamint fontos és hosszú időszakra, a mai napig stabil ipari partneri viszonyt kialakítani a Printnet Kft-vel és vezetőjével, Hári Péterrel. Egyrészt tovább folytattuk a motorenzimek molekuláris kutatását, másrészt újabb területekre tévedhettünk. A miozinkutatás területén a legfontosabb felfedezésünk az volt, hogy kimutattuk, mi a funkcionális szerepe annak a jelenségnek, hogy az aktin nagyságrendekkel növeli a miozin ATP-áz aktivitását [317]. Történetileg azért is izgalmas ez, mert mind Szent-Györgyi Andrásnak, mind tanszékünk alapítójának, Bíró Endrének az első cikke volt, amelyben kimutatták 1949-ben ezt a jelenséget [1]. Az aktin-aktiváció funkciója azonban nem volt világos évtizedeken keresztül, pedig jelentősége igen nagy, hiszen ugyanez a jelenség az összes P-hurok motorenzimben (kinezinek, DNS- és RNS-polimerázok, helikázok stb.) megtalálható. Kimutattuk, hogy egy nagyon érdekes kinetikai mechanizmus révén az aktin miozin ATP-áz aktivitást növelő hatásának köszönhető az, hogy az erőkar lecsapása (az erőgenerálás) csak akkor történhet meg, ha a miozinfaj hozzákötődött az aktinhoz [371]. Ez pedig a hatékony kemomechanikai ciklus előfeltétele, hiszen ha az erőkar lecsapása úgy történne meg, hogy az aktin nem kötődött a miozinhoz, akkor az az ATP-áz ciklus veszendőbe menne. Az ERC projekt további eredménye egy új módszer kidolgozása – Képiró Miklós és Várkuti Boglárka segítségével –, amelyet Molekuláris Tetoválásnak (*Molecular Tattoo*) neveztünk el [383]. Ez a módszer arra alkalmas, hogy egy biológiailag aktív hatóanyag hatását akár egészen kis területre tudjuk lokalizálni, míg a sejt vagy szervezet más részeiben a hatóanyag egyáltalán nem hat. A módszer egy kétfoton-mikroszkópián alapuló fotoreakción alapul, amely reakciót mi írtuk le először. Molekuláris Tetoválással elérhetjük azt is, hogy az agyban akár csak egyetlen idegnyúlványban gátoljunk egy specifikus receptort. Ezáltal például meg tudjuk határozni, hogy egy idegnyúlványban egy specifikus receptornak mi a szerepe egy meghatározott viselkedési vagy tanulási folyamatban. Ha még egy kicsit tovább dolgozunk a Molekuláris Tetováláson, akkor talán azt is elérhetjük, hogy a diákok agyába tetoválhatjuk az érettségi tételeket... A Molekuláris Tetoválásnak is köszönhetően tavaly az ERC projektün-



A „Málnalab” munkatársai: (álló sor: Fehér Zsuzsanna, Gyimesi Máté, Végner László, Jelinek Balázs, Simon Zoltán, Szegvári Gábor, MCsA, Túrós Demeter, Imrich Vanda, Lőrincz István; alsó sor: Péntes Máté, Sharad Kumar, Oravec Kinga, Lilli és Rauscher Anna, Bátora Dániel, Horváth Ádám István

ket beválasztották azon 13 reprezentatív projekt közé, amelyekkel az ötezredik ERC projekt kiosztását jubilálták, valamint egy újabb ERC pályázati támogatással (ERC PoC) honorálták erőfeszítéseinket.

Mindezeket a tapasztalatokat jelenleg egy nagyon izgalmas projektben hasznosítjuk. Az utóbbi évek-

ben mi és más kutatócsoportok kimutatták, hogy az idegnyúlvány-növekedés egyik elsődleges faktora az összes sejtünkben jelenlévő nem-izom miozin-2 motorezim. Ennek az a jelentősége, hogy ha ezt a miozint gátoljuk, akkor az idegsejt-nyúlványok azonnal nagyon gyors növekedésbe kezdenek, és kapcsolatokat alakítanak ki a szomszédos neuronokkal, vagyis a miozin az agyi plaszticitás egyik legfontosabb regulátora. A Printnet Kft-vel együttműködésben kifejlesztettünk egy erre a miozinra specifikus inhibitor, ami *in vivo* is alkalmazható [327, 400]. Jelenleg ennek a hatóanyagnak a további fejlesztésén dolgozunk abban a reményben, hogy egy gyógyszert megalapozó preklinikai hatóanyaggal tudunk kijönni rövid időn belül, ami jótékony hatású lehet a neurodegenerációs betegségekben és a neuronális sérülések regenerációjában. Akkor most lássuk a legkisebb fiút.

Utolsó megszólalóként (**Kovács Mihály**, Stoci) visszakanyarodom az időben 1996 felé, amikor – évfolyamtársaim tanácsára – „menőség” alapján választottam TDK- és szakdolgozati témavezetőt. Így hamarosan azon találtam magam, hogy Nyitray László irányításával DNS-t juttatok baktériumsejtekbe. Még hozzá abból a célból, hogy végül megtudjunk majd valamit az eukarióta sejtek mozgásáról illetve az izmok működéséről. Az élet fizikokémiai alapjai, illetve a molekuláris genetika iránti kettős érdeklődésemtől hajtva, nagy lelkesedéssel sajátítottam el a géntechnológiai eljárásokat, amelyeket később a biokémiai kísérleteinkhez szükséges fehérjekonstrukciók előállítására használtunk. Doktorandusként azután boldog hónapokat töltöttem a Leicesteri Egyetemen az ott posztdoktorkodó Málna társaságában, ahol az ő illetve Clive Bagshaw professzor útmutatásával egyszerre sikerült addikciót kialakítanom magamban a mechanisztikus enzimológia iránt, illetve „mellesleg” felfedni a miozin erőgeneráló ciklusának addig rejtett molekuláris trükkjeit, amelyek révén e molekula az ATP-hidrolitikus ciklust hatékonyan hajtja „igába” a sejt- és izommozgásokhoz szükséges mechanikai munkavégzéshez [151, 152, 162, 180].

Posztdoktori munkámat 2002-től az NIH-ben, Jim Sellers csoportjában végeztem, ahol a sejtosztódás, a sejtmozgás és –differentiáció központi motorjainak, a nemizom miozin 2 izoformáknak a mechanokémiai működését derítettük fel [166, 174]. Ezekben az években kaptam a kezembe az azóta a kísérletes vizsgálatokban legnépszerűbbé vált miozingátlószert, a blebbistatint is, amelynek gátlási mechanizmusát meghatározó munkánkból máig legidézettebb publikációm született [194]. Málna is részt vett a gátlás szerkezeti alapjainak felderítésében, és ezen ismeretekből indulva – ismét az ELTE-n, időnként engem is bevonva a munkákba – nagy horderejű, jelenleg is folyó molekulafejlesztési projektekre kezdett, amelyek utat nyitottak a blebbistatin-származékok szélesebb körű kísérletes és farmakológiai alkalmazása felé (pl. [327]).



NIH, EMBO és HHMI támogatással 2005-ben tértem vissza az ELTE-re kutatócsoportot alapítani. Az első években a nem-izom miozin-2 és más miozinok erőgenerálását kutattuk, immár azt helyezve érdeklődésünk középpontjába, hogy a fehérjemolekulákra ható külső erők hogyan befolyásolják azok enzimátikus működését, és e hatások milyen adaptív, élettanilag jelentős funkciókat tesznek lehetővé [249, 291]. Kimutattuk, hogy terhelés alatt működve a nemizom miozin 2 szélsőségesen energiahatékony hosszú távú erőtartásra képes, amelynek során az enzimátikus cik-

lus a motorfehérjék világában rendkívül lassúnak számító módon több percig is elhúzódhat. Ezáltal a miozin precízen és adaptív módon szabályozza a sejten belüli (pl. stressz-szálak) illetve szöveti struktúrák (pl. aortafal, húgyhólyag simaizomzat) mechanikai sajátságait [249]. Az NM2 sejtosztódásban betöltött szerepével kapcsolatban meglepő módon arra jutottunk, hogy a miozinnek nem elsősorban az összehúzódás-generáló (kontraktilis), hanem a hosszú távú erőtartó funkciója szükséges a leánysejtek citoplazmáinak szétválásához [339].

Néhány évvel a csoportalapítás után nem tudtam ellenállni annak a kísértésnek, hogy a motorfehérjék mechanisztikus vizsgálatában szerzett tudást illetve az e területen felépített kutatási kapacitást régi „szerelmem”, a genetikai információfeldolgozás területén is hasznosítsam. Egy olyan ezimcsoport – a RecQ-helikáz család – került érdeklődésünk homlokterébe, amely a baktériumoktól az emberig a genom „őrangyalaként” működve szolgálja a DNS, a kromoszómák, és ilyen módon a teljes genom épségének fenntartását az élet állandó megpróbáltatásai, azaz a folyton keletkező DNS-hibák és a DNS-feldolgozás elakadásai közepette. Ezek az enzimek döbbenetesen sokféle módon képesek átalakítani a DNS-replikáció, -rekombináció és -hibajavítás változatos szerkezetű köztitermékeit. Először a RecQ helikázok mechanobiokémiai „alpműködését, azaz az ATP-hidrolitikus ciklus DNS-en való tovahaladásra illetve szálszétválasztásra történő hasznosításának módját derítettük fel [151, 152, 162, 174]. Ezt az alpműködést a RecQ helikázok bizonyos esetekben a homológ rekombinációs folyamatok elősegítésére, más esetekben éppen ezek gátlására használják fel. Az előzőleg megszerzett ismeretek vonalán tovább haladva azt a hipotézist vizsgáltuk meg, hogy az enzim „útjába” kerülő DNS-szubsztrátok szerkezete (itt gyakran kettőnél több szálát és bonyolultabb kapcsolódási mintázatokat tartalmazó DNS-geometriákról van szó) jelentősen befolyásolja az enzimműködést, és a helikázmotorok ezáltal finomhangolt aktivitásuk révén járulnak hozzá az adott környezetben élettanilag előnyös kimenetelhez – ami lehet a rekombináció elősegítése, az elakadt replikáció újraindítása, a DNS-hibák helyrehozatala vagy éppen a káros, nem-allélikus (illegitim) rekombináció megelőzése [330, 349]. Mechanisztikus biokémiai és egymolekula-biofizikai kísérleteinket egy, a rekombináció pontosságát precízen mérni képes bakteriális genetikai rendszer alkalmazásával összekapcsolva azt



*A Motorenzimológiai Kutatócsoport 2017-ben
(Harami Gábor, Budai Anna, Pálinkás János, Németh
Julianna, Kovács Zoltán, Kovács Mihály)*

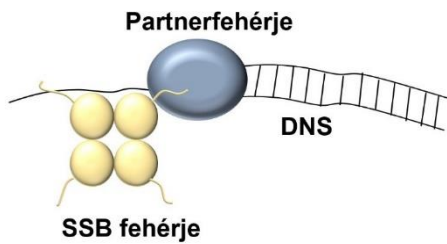
fedezték fel, hogy a RecQ-helikázok DNS-en történő, nemlineáris mintázatu motorizált haladásának, illetve e mozgások irányításának képessége nagyban hozzájárul az illegitim rekombináció gátlásához, mivel e mozgási mintázatok révén az enzimek szelektíven képesek szétbontani az utóbbi folyamat DNS-köztitermékeit, míg legitim rekombinációs köztitermékek esetén segítik azok további produktív feldolgozását [431].

A biológiai kimenetek precíz számszerű mérését lehetővé tevő bakteriális

genetikai rendszer mellett a RecQ-helikázoknak az eukarióta szervezetek genomkarbantartásában illetve csírvonal-fejlődésében betöltött szerepét élvonalbeli génmanipulációs, illetve mikroszkópos vizualizációs technikák kombinációjával *C. elegans* fonalféreg és zebradánió gerinces modellszervezetekben is vizsgáljuk, Vellai Tibor és Varga Máté ELTE-s csoportjaival együttműködésben. A RecQ-helikázok funkciókiesése által okozott súlyos tünetegyüttesek arra utalnak, hogy a vizsgált folyamatok a rákos átalakulás megelőzésében, egyes ráksejtek terápiára való rezisztenciájának kialakulásában, illetve a normális csírvonal-fejlődésben is központi szerepet játszanak.

A tudományos eredmények mellett nagy örömet okoz a kiváló kutatómunkát végző csoportbeli kollégák további pályafutásának szép alakulása. Példa erre a Nyitray Laci szakdolgozati, majd Málna doktori témavezetésével végzett, azóta szenior kutatóvá érett Gyimesi Máté, aki posztdokorként a RecQ-helikázokat vizsgáló kísérletes arzenált építette fel a csoportomban; Sarlós Kata volt szakdolgozóm és PhD hallgatóm, akinek a Koppenhágai Egyetemen sikerült hídfőállást vernie, illetve a nemrégiben nagy presztízsű MTA Prémium Posztdoktori ösztöndíjat nyert Harami Gábor (korábbi szakdolgozó és PhD hallgatóm), aki szintén nálunk valósítja meg kutatási programját.

Csoportunk közel- és középtávú jövője két gyújtópont köré szerveződik. A DNS-hibajavítással kapcsolatos eredményeink egy ígéretes új kutatási irányt is megalapoztak. Az egyszálú DNS-kötő (*single-stranded DNA binding*, SSB) fehérjék – fő funkciójuk, azaz a DNS-anyagcsere során keletkező egyszálú DNS-szakaszok stabilizálása – mellett egy másik, hasonlóan életbevágó szerepet is játszanak: tucatnál több partnerfehérjével létesítenek kölcsönhatásokat, amelyek révén toborozzák és szervezik a genomkarbantartó komplexeket. E kölcsönhatásokat a bakteriális SSB fehérjék kivétel nélkül egy rövid C-terminális peptidszakaszukon keresztül hozzák létre, amely szakasz – a nagyszámú partnernek való megfelelés kényszere miatt – rendkívül konzervált szekvenciával bír.



A bakteriális SSB fehérje DNS-sel és partnerfehérjével képzett komplexe

Az említett SSB-kölcsönhatási mechanizmus eukariótákból teljesen hiányzik, az ezt gátló hatóanyagok tehát jó eséllyel nem okoznak emberben nemkívánatos mellékhatásokat. Ezért – általunk kidolgozott újszerű szűrővizsgálatok segítségével – olyan új sejtes mechanizmusokat illetve hatóanyagokat keresünk, amelyek az említett bakteriális SSB-szakasz kölcsönhatásait gátolják, és ezáltal kiindulópontul szolgálhatnak új mechanizmusú, széles spektrumú antibiotikumok tervezéséhez.

Az ilyen hatóanyagok előnye, hogy azokkal szemben – mivel egyszerre gátolnak egy egész kölcsönhatási hálózatot – a baktériumok a hagyományos (egy célpontos) szerekhez képest kisebb valószínűséggel tudnak rezisztenciát kialakítani.

A jövő másik kutatási útvonala a nem-izom miozin-2 farmakológiai célzása felé vezet. Málna csoportjával karöltve – az általa fentebb bemutatott eszközök alkalmazásával – e fehérje sejtmotilitásban és -differentiációban betöltött szerepeit továbbfejlesztett hatóanyagok és élvonalbeli mikroszkópiás képalkotás segítségével kívánjuk felderíteni illetve irányítottan befolyásolni, a jövőbeli kísérletes és orvosi alkalmazások reményében.



Az ELTE Biokémiai Tanszék utóbbi 30 éve, ahogyan én láttam

Pál Gábor

Ahogyan elkezdődött



Amikor 1985-ben elkezdtem az ELTE biológus szakot, minden érdekelt, és kíváncsian vártam, mi lesz a kedvencem. A kemény felvételi szűrés miatt válogatott társaság gyűlt össze, nagyjából huszan voltunk az évfolyamon. A korábbi „Radnóti” képzés miatt hatékonyan tanultam, de éreztem, bármilyen szép is amit az anatómiától az élettanon át a sejtanig tanulunk, túl összetett. A tanárok elvárásaira ráérezve rendszerint jelesre vizsgáztam, de az igazi megértés élménye általában elmaradt. A képzésünk viszonylag kései szakaszában jött el a biokémia tantárgy. Bálint Miklós oktatta mindent elsöprő lelkesedéssel. Fel-alá járkalva, hatalmas cigarettafüst felhőket eregetve magyarázott. Azt is füstfelhőbe burkolódzva

BIOKÉMIA BALINT MIKLÓS	26	Miklós	W	23
GENETIKA VIDA GÁBOR	20	T. G.	VI.	2
NÖVENYÖKOLOGIA JUHÁSZ LÁSZLÓ PÁL	20	Jó	V.	1
ALLATÖKOLOGIA	20			

mondta el, hogyan módosítja a dohányzás a leukocita elasztáz kordában tartó α -1-antitripszin kritikus metionin oldalláncát, és mindez hogyan vezet tüdőtágulathoz. Az előadás alatt ez szerencsére nem következett be. Az, hogy az egyes életfolyama-

tok mögött molekuláris kölcsönhatások állnak, hogy a folyamatok ezáltal megérthetőek és befolyásolhatóak, egy lenyűgöző, új világot jelentett a számomra. Azonnal tudtam, ez az, ami kell nekem.

Szerencsém is volt. Biokémiai gyakorlatra két, 10-fős csoportban jártunk mérőpárokat alkotva. Pethő Árpád lett a csoportunk gyakorlatvezetője, mérőpárom Lengyel Zsolt volt. Az egyik órán Pethő Árpád felajánlotta nekünk, járjunk be a tanszékre, ismerkedjünk meg a kutatásaival. Mint kiderült, ez nem volt magától értetődő ajánlat. A Biokémiai tanszék akkoriban nem fogadott végzés előtt álló diákokat. Hosszú évek után Zsolt és én voltunk az elsők, akik odakerültünk. Megtörtük a jeget, és bizonyára Gráf professzor úr is belátta, hogy a diákok nem csak terhet jelentenek, hanem erőforrások is, mert később jóval többen lettünk.

A diploma megszerzéséhez szakdolgozatot kellett írni egy épkezláb kutatásból, de mire ennek eljött az ideje, Pethő Árpád már munkahelyet váltott. Hivatalosan Gráf professzor lett a témavezetőm, aki Pintér Katalint kérte fel, hogy irányítsa a munkámat, holott Katalin is éppen munkahelyváltás előtt állt. Talán 10 hét állhatott rendelkezésemre a diplomamunka elkészítéséhez. Bemutatkozásunk másnapján Pintér Katalin a kritikusan rövid határidőre hivatkozva a kezembe nyomott egy kb. 20-oldalas dokumentumot. Ez az előttem álló kutatás szinte órákra lebontott menetrendű, receptszintű részletességű leírása volt. Katalin valami ilyesmit mondott: „Ha ezt követi, és mindent jól csinál, meglesz a diplomamunkája”. És így is lett...

A munka a UCSF egyetemről indult, Gráf professzor által hazahozott, idehaza vadonatújnak számító technológiákat felsorakoztató kísérletsorozatba illeszkedett. A kérdés az volt, át lehet-e alakítani a tripszint kimotripszinné néhány aminosav cseréjével. Feladatom a már eleve számos aminosavcserén átesett, de továbbra is szinte inaktív „zsebbővítéses” tripszin mutáns további mutációval történő megváltoztatása volt. A munka során elsajátítottam a rekombináns DNS eljárások alapjait, köztük az irányított mutagenézist. Ma is elevenen él bennem, miként hatott rám, hogy előre

megtervezett módon megváltoztattam egy gént, és ezáltal egy fehérjét. Egyfelől szédítő volt az ebben rejlő végtelen lehetőség, másfelől úgy éreztem, átléptem valamilyen tiltott határt.

Nos, amilyen nagy hatással volt rám az aminosavcsere, olyan elhanyagolható hatással bírt a vizsgált fehérjére. Az enzim továbbra is szinte inaktív maradt.

A modellélőlény ajándéka – az önálló, felfedező kutatás öröme

A tripszin variánsokat zimogén formában, kóli baktériumokkal termeltettük. A fehérjék a baktérium két membránja közti periplazmatikus térben gyűltek össze. A periplazma frakció izolálását követően kromatográfiás lépésekkel tisztítottuk a proenzimeket. A proenzim tartalmú frakciókat SDS-PAGE és Western-blot módszerrel választottuk ki. Az órákra kiszámolt időbeosztású munkám során váratlanul homokszem került a gépezetbe. A tripszinogén két, jól elkülönülő csúcsban érkezett le a kromatográfiás oszlopról. Degradációnak nyoma sem volt, nem értettem, mitől vált el a két populáció. A tanszék összes kutatóját megkérdeztem, de senki nem tudta, mi lehet ennek az oka. Egyöntetű vélemény volt, ne törődjek vele, egyesítsem a több proenzimet tartalmazó csúcs frakcióit, a többit pedig dobjam ki. Nem elégedtem meg a válasszal. A jelenség reprodukálhatónak bizonyult. Észrevettem, hogy a második csúcs frakcióiban a tripszinogént szellemképként kíséri egy alacsonyabban vándorló, Western blot-negatív fehérje. Ez csakis kóli fehérje lehetett, de vajon miért kötődik tripszinogénhez? Úgy gondoltam, tripszininhibitor lehet. A fehérjét tisztítottam, és egy hétvégi napon ellenőriztem az elképzelést.

A hatalmas belmagasságú, helyenként boltíves, klasszikus faajtókkal ellátott Puskin utcai tanszéken néma csend honolt. Egyedül voltam. Elindítottam a mérést. Tripszinoldathoz szubsztrátot adtam, a fluoriméter mérte a termék keletkezését, a rekorder tolla sercegő hangon, emelkedő vonalat húzott a lassan kigördülő papíron. Remegő kézzel a küvettába mértem a kóli fehérje oldatát. A vonal tökéletesen vízszintessé vált. Az elmélet helyesnek bizonyult, az enzim elhallgatott, ellenben én hatalmas diadalüvöltés kíséretében tiszta erőből beleöklöztem a laborajtóba. A vastag tömörfa – szerencsémre - két vékonyabb rétegnek bizonyult, közöttük légréssel. Kovács Mihály később éveket töltött el diákként abban a laborban, számtalanszor eltűnődve, hogyan keletkezhetett az ajtóban az a tángoló lyuk. Vagy 25 évvel később, egy tanszéki sörözés keretében hoztam elő a történetet, kitörő örömmel fogadta a rejtély megoldását.

Az ajtózúzaskor 1989-et írtunk. A kóli fehérjéről később kiderült, hat évvel azelőtt a Harvard egyetemen már felfedezték, és ecotinnak nevezték el. Cikkük az internet előtti világban feledésbe merült, mígnem velem nagyjából egyidőben a UCSF egyetemen Charlie Craik csoportja, illetve a Genentech cégnél Bob Lazarus csoportja szintén újra felfedezte a fehérjét. Érdekes módon, mindenki eltérő módon bukkant az inhibitorra.

Doktori évek

Gráf László professzor 1990-ben diplomás biológusként felvett a tanszékre. A tripszin mutánsokon kellett tovább dolgoznom, de kértem, hadd kutassam tovább a kóli inhibitorfehérjét is. Nem kaptam hoz-

zájárulást, de nem bírtam ellenállni a kísértésnek. Hónapokig titokban dolgoztam, de az első sikerek nyomán végül elnyertem Gráf professzor támogatását. Olyannyira, hogy egy kollaborációs terve keretében 1991-ben pár hétre kijuttattott a München melletti Max Planck intézetbe, a Nobel díjas Robert Huber laboratóriumába. Günther Sprengel irányításával klónoztuk az ecotin génjét, az akkor

vadonatújnak számító polimeráz láncreakcióval, amihez a készüléket a Max Planck intézet saját műhelye készítette. A világhírű laborban igyekeztem minden munkafolyamatot a lehető legprecízebben elvégezni. Pár nap után Günther ezt meglegelhette, mert egyszer csak így szólt: „Gábor, don't be so German!”

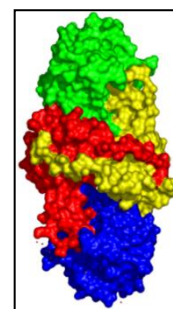


A klónozás lehetővé tette az ecotin irányított mutagenézis alapú vizsgálatát. A szerint-proteázok zöme leginkább a hasadó kötés előtti, ún. P1 aminosavcsoport alapján szelektál, ami a proteáz S1 kötőzsebébe kerül. Az ecotinról kiderült, rendhagyó módon egyaránt hatékony inhibitora az összes pankreatikus szerint-proteázoknak, a tripszinnek, kimotripszinnek és elasztáznak, holott ezek P1 specifikus markánsan eltér. Úgy tűnt, mindezt magyarázza, hogy az ecotin P1 csoportja egy metionin, ami mindhárom említett enzim S1 zsebe számára egyformán szuboptimális. Ezt a metionint lecseréltem lizin, arginin, illetve leucin csoportra. Hatalmas meglepetésre a cserék alig módosították az ecotin specifikusát, jelezve, hogy valami merőben más tulajdonságnak is lennie kell a háttérben. Ezt az eredményt nem volt könnyű elfogadtatnunk. Egyik bírálónk, a proteázok és inhibitorok világhírű szakértője, a Huber csoportban dolgozó

Wolfram Bode, később felfedte magát, és elárulta, korábban sosem találkozott ilyen jelenséggel, és egyszerűen nem hitte el az eredményeinket. A megerősítő kísérletek nyomán azonban a cikk 1994-ben megjelenhetett. Nagy esemény volt ez a tanszék életében, ugyanis az új, tripszines témákból 1988-at követően, azaz ötévnyi szünet után, ez volt az első cikk. A tanszék amúgy gyakran feszült hangulatát nagyban javította a tanszéki laboránsok segítőkészsége, optimizmusa, kedvessége, Énekes Vilmosné, Emi, Kalmárné, Ili, Kurucz-Váradi Katalin és Juszko Éva megismerése révén rengeteg kellemes emlék van.

Ez az év más szempontból is jelentőségteljes, ugyanis 1994-ben indult el Magyarországon a szervezett doktori iskolai képzés, amire felvételt nyertem Gráf László témavezetésével.

Később, de még az évben a UCSF kutatója, Robert Fletterick röntgenszerkezete nyomán fény derült az ecotin pánspecifikusának lehetséges másik okára is. Az ecotin homodimer, a két alegységet hosszú, egymást átkaroló C-terminális karok tartják össze. A homodimer egyszerre 2 proteázot képes megragadni. Mindkét proteáz egyszerre két ecotin alegységgel áll kapcsolatban, az egyikkel a szubsztrátszerű inhibitorokra jellemző, P1-centrumú hurkon (elsődleges kötőhely), míg a másikkal egy attól elkülönülő másodlagos kötőhelyen keresztül. *Az ábrán az ecotin alegységek piros és a sárga, a proteázok kék és zöld színűek.*



Ez a szerkezeti munka akármilyen elegáns, nem bizonyította, hogy a komplexben eltemetődő másodlagos felszín valódi kötőhely. Amikor egy nyilvános doktori beszámoló során mindezt előadtam, Patthy László professzor feltette a kérdést, vajon hogyan tudnám ellenőrizni, hogy a másodlagos kötőhely valódi felismerőhely-e. A hallgatóság árgus szemei előtti rövid töprengés után azt válaszoltam, hogy az ecotin dimert stabilizáló karok levágásával. Amennyiben az így előállított monomer ecotinok is tetramer komplexet képeznek két proteáz molekulával, akkor az említett felszín nyilván felismerőhelyként funkcionálnak. Ez lett a második ecotinos projekt, amely eredményként bizonyítottuk, és 1996-ban közzétettük, hogy a kérdéses felszín valódi felismerőhelyek. Ebben

a kísérletsorozatban a munkámat Szilágyi László irányította. Laci alighanem a tanszék legmélyebb tudású kutatója volt, Science cikkel a tripszin témában, akinek a kutatás közvetlenül megélt öröme mindig is fontosabb volt, mint a karrierépítés.



A képen balra Szilágyi László, közöttünk Hegyi György, jobb szélén Lengyel Zsolt, hátul Likó István látható.

A cikk megjelenése után azonnal benyújtottam, és megvédtem a PhD disszertációm, ha minden igaz, az új rendszerben elsőként a biológusok közül. Innentől kezdve Gráf professzor felajánlotta, tegeződünk.

Az ecotinon keresztül sikerült meghonosítani a Tanszéken az erősen kötődő inhibitorok funkcionális vizsgál-

latának nemtriviális módszertanát. László később két pakisztáni diákot vett fel a tanszékre eredetileg azért, hogy rovar hemolimfából szerin-proteázokat izoláljanak. Ez ugyan nem sikerült, de kiderült, hogy a hemolimfából szerin-proteáz inhibitorokat lehet kinyerni. Bár a diákok betanítása minden képzeletet alulmúló képzettségük miatt eleinte kilátástalan feladatnak tűnt, és sokunktól követelt hatalmas energiákat, a projekt végül sokak áldozatos hozzájárulásával sikeres lett, és két inhibitor molekulából (SGCI és SGTI) a jövőre nézve hasznos kölcsönhatási modell született. Az inhibitorok peptidanalitikai vizsgálatait Patthy András végezte, akivel a sok nehézség közepette nagyon megkedveltük egymást, jó barátokká váltunk.

Az első hat évben lehetőségem nyílt arra, hogy a kutatásokon kívül számos más módon is hozzájáruljak a tanszék sikereihez. Gráf professzor máig ható érdeme, hogy a tanszék két nagypályázatot (Szerkezeti Biokémia Doktori Iskola és egy FEFA) is elnyert. Megtisztelő módon elsősorban rám támaszkodott ezek koncepciójának kidolgozásában, és a pályázatok megírásában. Ezekből a pályázatokból került beszerzésre a tanszék közös műszerállományának a zöme. Ami talán jelzi a nehézségeinket, hogy 25 év után ma is ugyanezek a készülékek töltik be az igásló szerepét, egyre kevésbé megbízható állapotban.

A nagy váltás kezdete

A kilencvenes évek végén a Genentech cég hihetetlen magas színvonalú fehérjetudományi kutatásokat folytatott, elsősorban Jim Wells funkcionális és Tony Kossiakoff szerkezeti vizsgálatai révén. A publikáció-alapú ranglistákon a Genentech rendre megelőzte a legelőkelőbb amerikai tudományegyetemeket. László egy konferencián Bob Lazarus személyében barátságot kötött a Genentech egyik kutatójával. Bob visszatérő vendéggé vált a tanszéken, számos izgalmas előadást tartott. László igyekezett kollaborációra lépni vele, és kérte, fogadjon engem egy maximum pár hónapos időszakra. Bob valószínűleg nem volt döntési helyzetben, halogatta a választ. Egy ízben egy konferencia kapcsán Bob a főnökével, a már említett Tony Kossiakoff professzorral együtt érkezett. Mindkettőjük hosszan elbeszélgetett velem arról, mivel foglalkozom, mit kutatok. László még a reptérre vezető úton az autóban is győzködte Bobot a kérdésről, míg nem a velük utazó, meglehetősen szűkszavú Kossiakoff, a Genentech Protein Engineering Intézetének igazgatója egyszer csak megszólalt: „*I will*

take him, but not for short term. It must be at least two years”. A kérdés eldőlt, még ha nem is az eredeti szándéknak megfelelően.

Posztdoktori évek

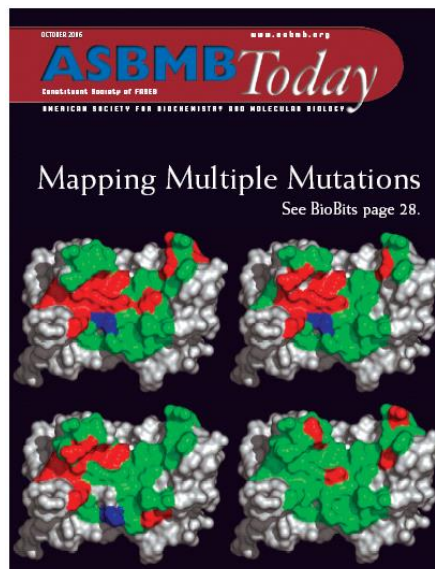
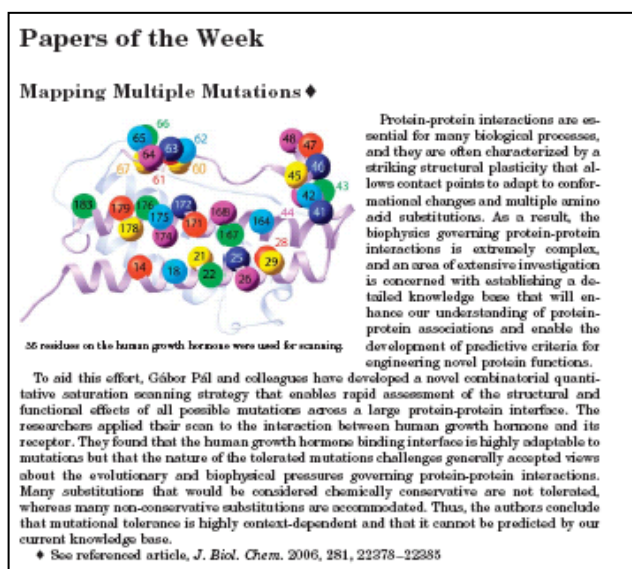
Tony, aki a kutatók közül az általam megismert legerősebb ember volt mind fizikumát, mind lelki erejét tekintve, bármit el tudott érni, amit elhatározott. Fizikusként röntgenkristallográfiát tanult, és a világ akkori legmenőbb biotechnológiai cégének legmenőbb intézetét vezette. Ugyanakkor épp abban az időszakban rendhagyó karrierváltásba kezdett. A Genentech cégben már minden számára érdekes dolgot elérve úgy döntött, visszatér az akadémiai világba. A Chicagói Egyetem fantasztikus ajánlattal kereste meg. Azzal, ha vállalja, hogy alapít egy vadonatúj fehérjekutató intézetet, akkor ehhez felépítenek egy hipermodern kutatóközpontot. Így is lett, felépült az „Institute for Biophysical Dynamics”. A fényképet Tony búcsúztatóján készítettem a Genentechben.



Első menetben a Genentech cégben helyezkedtem el, ahol különösen nehéz témát kaptam, mint kiderült olyat, amit az elődömnök nem sikerült megoldania. A humán növekedési hormon irányított evolúciójával kifejlesztett, ultraerős receptorkötésre képes „szupermutáns” változatán kellett feltérképeznem az egyes oldalláncok energetikai szerepét. Hónapokba telt, míg a meglévő eljárásokat egy saját ötlet alapján úgy módosítottam, hogy a szubpikomólos kölcsönhatás mérhető tartományba kerüljön. Ezt követően a laborunk átköltözött a Chicagói Egyetemre, ahol többek közt a hormonkötés hatására dimerizálódó receptorok közötti kölcsönhatás részleteit tártuk fel sikerrel, amihez egy újszerű felületi plazmon rezonancia megközelítést kellett kidolgoznom. Az eredmények a *PNAS* lapban jelentek meg. Egy másik érdekes kutatás keretében Wuyuan Lu kollégámmal létrehoztuk az első szemiszintetikus tripszin molekulát. Ennek egyik részét rekombináns fehérjeként én állítottam elő, a másikat pedig Wuyuan kémiai szintézissel. Ezzel megnyílt a lehetősége a nemtermészetes aminosavak tripszinbe építésének.

Mintegy 3 év után egy újabb féléves periódusra visszamentem a Genentech céghez, hogy elsajátítsam az irányított fehérjeevolúció minden csínját-bínját, mégpedig a terület nagymestere, Sachdev Sidhu munkatársaként. Ez az időszak meghatározó volt a tudományos jövőm szempontjából. Nem csak tanultam, de Devvel közösen újfajta megközelítéseket dolgoztunk ki. Napi 14-órás megfeszített munkával 6 hónap alatt összesen 5 rangos közleményre elegendő eredményt értünk el. Megtanultam, hogyan lehet az irányított fehérjeevolúcióval akár 3 hét alatt feltárni egy-egy nagy kötőfelszín minden oldalláncának energetikai szerepét. Ezt meghaladva, egy különleges könyvtártervezési stratégiát kidolgozva pedig olyan általános eljárást dolgoztunk ki, amivel bármilyen fehérje esetén megállapítható, hogy annak szinte bármilyen méretű kötőhelye a 20 aminosav közül melyiket, és milyen mértékben preferálja az egyes pozíciókban. Ezt a növekedési hormon 35-aminosavas receptor-kötő felszínének teljes feltárásával igazoltuk. Megállapítottuk minden pozíció evolúciós potenciálját, és így előre tervezett kötőerősségű variánsokat tudtunk létrehozni. A cikket a *J. Biol. Chem.* lap a hét cikkévé választotta (a cikkek kevesebb, mint egy százaléka kap ilyen minősítést), és az Amerikai Biokémiai és Molekuláris Biológiai Egyesület (ASBMB) is külön kiadványban emlékezett meg róla.

Az irányított evolúciós szemléletet és annak fő technikáját, a fágbemutatást stabilan betanítottam a chicagói csoport számára, mielőtt összesen négy és fél év után hazatértem Magyarországra.



Amerikából jöttem...

A négy és fél éves tanulmányút számtalan élményt nyújtott, és hatalmas szakmai fejlődést biztosított. Elsősorban családi okokból mégis úgy döntöttem, hazatérek. László évek óta rendszeresen unszolt, térjek vissza, fantasztikus új lehetőségek nyíltak a tanszéken, és szükség van rám. Végül abban egyeztünk meg, ha az egyetem biztosítja a lehetőségét annak, hogy megpályázzak egy docensi állást, és – feltéve, hogy elnyerem -, László garantálja a kutatásban az önállóságot, akkor hazatérek. Végül 2003-ban csatlakoztam a Tanszékhez, és amikor László kezdeményezésére az Intézet meghirdetett egy docensi állást, azt másodmagammal megpályáztam. A Biológiai Intézet nekem szavazott bizalmat, de az önállóság kialakítása keményebb diónak bizonyult, és első menetben nem abba az irányba indult, ahogy reméltem.

Tény, hogy önállóan átvehettem egy olyan kurzus oktatását, amely a teljes biokémiai szakterületet lefedte, és amihez – lévén csak írásvetítő fóliák álltak a tanszéken rendelkezésre-, saját magamnak kellett elkészíteni az elektronikus előadási anyagot. Éjszakákba menően dolgoztam ezen, mindig egyetlen anyagrésszel a soron következő előadás előtt járva, az ötvenes évek frissen kinevezett orosz-tanárait idéző módon. Az előadások mellett hatórás laboratóriumi gyakorlatokat is tartottam. Abban az időben az oktatók doktoranduszi közreműködéssel vezették ezeket a gyakorlatokat. A sors Szenthe Borbálát szemelte ki számomra doktoranduszi segítőként, akivel pár hónap alatt társra lettünk egymásban. Ezt nem kívántuk a kollégákkal közölni. Csak jóval később, 2007-es esküvőnk előtt hoztuk nyilvánosságra, amiből, mint látni fogjuk, származott is némi probléma. Ami fontosabb, 2010-ben Leó, 2013-ban pedig Félix érkezésével házasságunkat immár két csodás gyermek aranyozza be.

Felkészülés az önállósodásra

Hazaérkezésemet követően a kutatásból az azonnali oktatási feladatok, és az önállósodás lehetőségének hiánya miatt két teljes évre kiestem. Elsősorban az amerikai eredményeim cikkeit írtam, és megtisztelő felkérésekre két fágbemutatással kapcsolatos könyvhöz járultam hozzá egy-egy fejezetel.

Mivel az első években önálló, új kutatási tématerületen pályázat beadására nem kaptam tanszékvezetői hozzájárulást, egy 2005-ben induló nagyobb egyetemi pályázat egyik alprojekt-vezetője, Jakó Eéna felkérését elfogadva – kísérletes fehérjekutató létemre - a tRNS-ek bioinformatikájának világa felé kalandoztam. Közös doktoranduszunk, Szenes Áron munkája nyomán 2007-ben és 2012-ben két rangos cikkünk született a *Nucleic Acid Research*, illetve a *DNA Research* lapban, és Áron PhD fokozatot szerzett.

Ebben az időszakban a már említett SGCI / SGTI molekulacsalád vizsgálata volt a Gráf-labor egyik fő témája. Az egyik legrejtélyesebb jelenség az volt, hogy míg az SGCI molekulából pusztán a proteázkötő hurok néhány aminosavcseréjével ragyogó emlős tripszin inhibitor lehetett készíteni, az SGTI hurok esetében ugyanezt több év munkájával sem lehetett elérni, jóllehet a két molekula térszerkezete nagy vonalakban azonos volt. Mivel korábban magam is nagyon sok energiát fektettem ezeknek a molekuláknak a kutatásába, vállaltam, hogy megkísérlem a rejtély megoldását, mégpedig irányított evolúcióval.

László ragaszkodott hozzá, hogy Szenthe Borbála legyen az, akinek a munkáját ez ügyben irányítom, ugyanis Ő klónozte ezeknek a fehérjéknek a génjét, és az Ő projektjeibe illik leginkább ez a kérdés. Mivel nem volt nyíltan vállalható érvem arra, hogyan hárítsam el ezt a lehetőséget, az adott projekt erejéig Boró „kisfőnöke” lettem, ami komoly kihívást jelentett a kapcsolatunk számára.

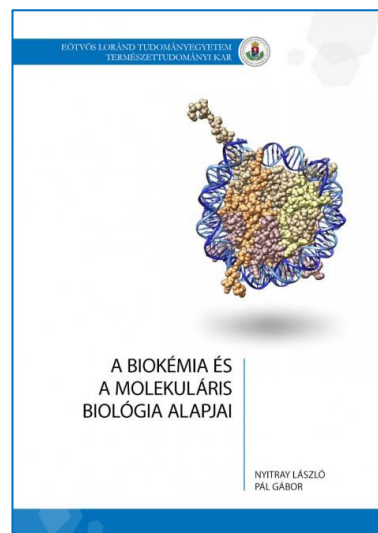
A projekt azonban sikeres lett: amit egyedi mutációkkal évekig nem sikerült feltárni, azt egy gyökeresen eltérő, irányított evolúciós megközelítéssel megfejtettük. Boró sikeresen elsajátította el az ismeretlen technológiát és megközelítést, és hihetetlen kitartással vette a technikai akadályokat. Kombinatorikus mutagenézissel létrehozta az SGCI és SGTI összes (kb. negyedmillió) lehetséges kimerára fehérjéjét, és ezeket egyenként M13 fág felszínén jelenítette meg. A könyvtárból rovar illetve emlős tripszinen hatékony inhibitorokat szelektált. A szelektált populáció bioinformatikai analízise egyértelműen azonosította, hogy az SGTI miért alkalmatlan emlős tripszin gátlásra. A jelenségnek semmi köze nem volt a proteáz-kötő hurokhoz. A problémát az SGTI molekula hidrofób magjának és egy felszíni, prolin-gazdag kanyarjának összjátéka okozta. Ez volt a reverzibilis proteáz inhibitorok körében az első olyan eset, amikor kiderült, a hidrofób mag meghatározó szerepet tölthet be egy felszíni hurkon keresztül megvalósuló kölcsönhatásban.

A cikket a *J.Mol.Biol.* lapban közzétettük. Ez lett Szenthe Borbála doktori dolgozatának leghangsúlyosabb része, és némi egyeztetést követően Lászlóval hivatalosan is megosztottunk a témavezetésen.

Függetlenedés minden téren: oktatás, tehetséggondozás, kutatás, innováció.

Első önálló pályázatomat 2007-ben nyertem el. Abban az évben elindíthattam a saját kutatásaimat, amihez Szilágyi Laci megosztotta velem a laboratóriumát. Ugyanebben az időszakban indult az új típusú, BSc/MSc képzés, amelynek keretében egy új BSc kurzust alapíthattam, Bevezetés a biokémiába címmel. Szintén ebben az évben Nyitrai László vette át a tanszék vezetését, aki a mai napig nyitott szellemben, sikeresen tölti be ezt a szerepet, és akivel számos közös kutatási és oktatási projektünk van.

Oktatás - Az oktatás ügyében komoly fejlemények történtek. Egy Nyitray Laci szervezte TTK-s TÁMOP projekt keretében számos elektronikus tankönyv született. Ennek kapcsán 2013-ban gí-gászi munkával Nyitray László kollégámmal közösen írtunk egy több, mint 500-oldalas elektronikus könyvet „A biokémia és molekularis biológia alapjai” címmel. Amikor belevágtunk, Lacit megkértem, hogy a korábban hatalmas erőfeszítéssel megírt elektronikus előadásanyagaim felhasználásával én írhattam meg a könyv mintegy nyolcvan százalékát. Laci beleegyezett. A feladat mindkettőnk teljeseen kimerített, ahogyan bizonyára Micsonai András, ma már PhD fokozattal rendelkező doktoranduszt is, aki mindehhez mintegy 800 (!) ábrát készített nagyon magas minőségben. Igaz, az eredmény sem maradt el, számos független viz-szajelés alapján kiderült, ezt az elektronikus könyvet nem csak az ELTE-n, de az ország minden olyan egyetemén előszeretettel használják a diákok, ahol biokémia oktatás zajlik. Egyébként ez már a korábban kidolgozott elektronikus előadási anyagom kapcsán is kiderült, amire stabilan támaszkodhattam, és ami alapján így egyre nagyobb kedvvel oktattam. Ennek eredményeként 2010-ben, a korábban díjazott Bálint Mik-lós és Venekei István után én is elnyertem a *Kar Kiváló Oktatója* címet.



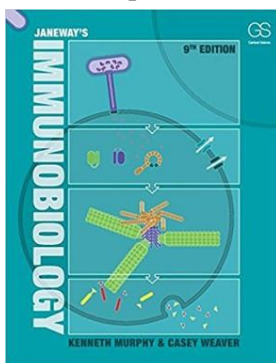
Tehetség-gondozás - Amikor önálló laborom és kutatócsoportom lett, elhatároztam, hogy első lépésként minden kezdő diákomnak kis lélegzetű, de önálló kutatási témát adok, olyat, amit joggal a sajátjának érezhet. Igaz, hogy a kisebb témákból nehezebben áll össze egy-egy rangos folyóiratban közölhető eredmény, de oktatási szempontból ezek a témák nagyon hasznosak, mivel kerek TDK projekteket eredményezhetnek. Az előadásaimnak köszönhetően nagyon sok diák jelentkezett nálam TDK kutatásra. Ez idáig 9 kari szintű, és 4 országos TDK dolgozat témavezetője voltam. A 13 dolgozatból 11 díjat nyert. Héja Dávid 2007-ben országos második, Szakács Dávid 2011-ben országos első helyezést ért el, és egyben Pro Scientia kitüntetést kapott. Témavezetőjeként én is elismerésben részesültem. A tehetség-gondozás terén kifejtett aktivitásomat 2013-ban *Juhász-Nagy Pál Tehetség-gondozói Díjjal* ismerték el, ami váratlanul ért, és egyben megható is volt számomra, ugyanis, ahogy az az első képen is látszik, nekem még megadatott, hogy a legnagyobb magyar elméleti ökológusnál tanulhattam, és vizsgázhattam.

Kutatás - Kutatási téren egy vadonatúj világ nyílt meg a számomra, amikor Závodszy Péter professzor munkatársa, Gál Péter, a komplementrendszer elismert kutatója az MTA TTK Enzimológiai Intézetéből megkeresett egy izgalmas problémával. A komplementrendszer három, párhuzamos útvonalon aktiválódhat útvonal-specifikus proteázok aktiválódásán keresztül. A három út közös szakaszban egyesül. Az egyes útvonalak szerepe nehezen vizsgálható, mivel a természetben nincsenek útvonal-szelektív inhibitorok. Útvonal-szelektív proteáz inhibitorokkal áttörést lehetne elérni. Csakhogy ezek mind tripszinszerű specifitással bírnak, és nem nyilvánvaló, hogy lehet-e tökéletesen szelektív inhibitorokat fejleszteni ellenük. Érdeklődött, hogy irányított evolúcióval megközelíthető-e ez a kérdés. Azt válaszoltam, hogy amennyiben a szerkezetekben van elegendő eltérés, úgy éppenséggel ez az a megközelítés, amivel ilyen inhibitorok kifejleszthetők. Belevágtunk, de úgy vélem egyikünk sem sejtette, hogy mindez milyen messzire vezet bennünket. Az eredetileg Závodszy Péter által kezdeményezett, Gál Péter által vezetett téma új irányt vett.

Akkoriban a lektin út vizsgálata volt terítéken, amelynek felismerő-molekulái ősi cukormintázatókat ismernek fel a mikrobákon és kórosan megváltozott saját sejteken. A lektin úton három proteáz

működik, a MASP-1, MASP-2 és MASP-3. Kutatásunk kezdetén alapismeretnek számított, hogy a MASP-2 az egyedüli kulcsenzim, a MASP-1 mellékszereplőként besegít, míg a MASP-3 enzimnek nincs aktiváló szerepe, esetleg negatív szabályzó lehet. Az első inhibitorokat közös doktoranduszunk, Kocsis Andrea fejlesztette ki a laboromban MASP-1 és MASP-2 enzimek ellen, amelyeket Péter laborja biztosított. Kiindulásként a világ legkisebb természetes tripszin inhibitorát, a 14-tagú SFTI peptidet választottam. Andi, akinek végtelenül pozitív életszemlélete és rendkívül gondos munkája nagy örömmel töltött el, kétféle peptid inhibitor típust evolvál. Az egyik MASP-2 szelektív volt, a másik a MASP-1, és - jóval gyengébben – a MASP-2 enzimet is gátolta. Ezzel létrehozta a világ első szelektív lektin út gátlóit. A mindkét enzimet gátló peptid jóval hatékonyabb lektin út blokkoló volt, mint a MASP-2-szelektív, ami arra utalt, hogy a MASP-1 szerepe meghatározóbb, mint az az akkori modellből következne. A 2010-ben megjelent *J. Immunology* cikk rendkívül sikeres lett, és Andi 2012 legelején doktorált.

Ezt követően kiemelt célunkká vált, hogy szelektív MASP-1 inhibitor is fejlesszünk az enzim pontos szerepének feltárására. Ezt az eredményt Héja Dávid doktoranduszom érte el. Dávid a munkái-ban mindent ezerszer átgondolva, megfontoltan haladt, miközben életvidám szemléletével folyamatos jó hangulatot teremtett a laborban, konferenciákon, tanszéki kirándulásokon. A specifitás növelésére inhibitor vázat váltottam, és azt a 35-aminosavas SGCI-t választottam, amin korábban már rengeteget dolgoztam, és amivel kapcsolatban sok tapasztalatom volt. A nagyobb kölcsönhatási felszín nagyobb szelektivitást ígért. A stratégia bevált, Dávid kezei alatt létrejött egy monospecifikus inhibitor pár, az SGMI-1 és SGMI-2. Legnagyobb meglepetésünkre nem csak a MASP-2 gátló



SGMI-2 blokkolta tökéletesen a lektin utat, de a MASP-1 specifikus SGMI-1 is, kétségkívül bizonyítva, hogy a MASP-1 éppannyira kulcsenzim, mint a MASP-2. A regnáló lektin út aktiválódási modellről ezáltal kiderítettük, hogy alapjaiban hibás. Számos kiegészítő kísérlet alapján új modellt alkotunk. Megállapítottuk, hogy *in vivo* a MASP-2 képtelen auto-aktivációra, kizárólagos aktivátora a MASP-1. Az ezekből az eredményekből született *J. Biol. Chem.* és *PNAS* cikkek komoly visszhangot váltottak ki, és az új modell ezeket idézve 2016 óta a világ legnépszerűbb immunológiai tankönyvében, a Janeway's Immunobiology 9. kiadásában is szerepel.

Héja Dávid 2012 decemberében védte meg PhD disszertációját. Elsősorban Péter, Andi és Dávid közreműködésének tulajdonítom, hogy 2010-ben átvehettem a Sanofi-Aventis / Chinoin által alapított, az MTA bíráló testülete által odaítélt *Magyar Kutatás Díjat*, majd ezt követően 2012-ben *Boilyai Plakett* kitüntetésben részesültem.

Szakács Dávid egyik doktori projektje a MASP-3 szerepének kiderítése volt, amit MASP-3 inhibitor evolválással kívántunk elérni. A projekt első fele sikerrel járt, amikor Dávid munkája nyomán létrejött a világ első MASP-3 inhibitora. Az inhibitor azonban semmilyen komplementrendszer vizsgáló tesztben nem mutatott hatást, ami igencsak frusztráló volt. Fejlesztésünkkel párhuzamosan Gál Péter csoportjában Dobó József szenior posztdoktor kezdeményezésére, Oroszlán Gábor doktori témájaként egy látszólag független kísérletsorozat zajlott, melyben a faktor D (FD) aktivátorát keresték. Az FD a komplementrendszer alternatív útjának legmagasabb szintű aktivátora. Zimogén formában termelődik, de rendhagyó módon processzált állapotban kering a vérben. Negyvenéves rejtély volt, hogy mi végzi a pro-FD processzállását. Dobó József kifejlesztett egy rendszert, amivel vizsgálni lehetett, hogy a humán vérben van-e pro-FD aktiváló enzim. Kiderült, hogy van, de sem az addigi, általunk kifejlesztett, sem más inhibitorokkal nem sikerült azonosítani az aktiváló enzimet. Ekkor kipróbáltuk a vadonatúj MASP-3 inhibitor, ami tökéletesen gátolta a tesztelt funkciót. Ezzel

igazoltuk, hogy nyugvó (sem alvadási, sem gyulladási folyamat által nem érintett) vérben a MASP-3 a pro-FD kizárólagos inhibitora. Az eredményt 2016-ban a *Scientific Reports* lapban közzeltük.

A fenti munkák során több ízben kiderült, hogy a fejlesztés eredményessége, a megoldás jellege erősen függ attól, hogy a természetből ismert 18 független szerint-proteáz inhibitor szerkezet közül melyik inhibitor proteáz-gátló hurkát evolváljuk. Ez ellentmondott az úgynevezett „Interscaffolding additivity” modellnek, amit a terület abszolút meghatározó kutatója, Michael Jr. Laskowski dolgozott ki több évtizedes kutatás alapján. A modell szerint a váz érdektelen, csak a kanonikus konformációjú hurok számít. Még 2011-ben elhatároztam, a kérdést teljesen újszerű módon, irányított evolúcióval vizsgálom meg a következőképpen. Ismert modellenzimek ellen evolválunk inhibitorokat két eltérő vázon. Ha eltérő kötőhurok optimumokat kapunk – ami már önmagában az additivitás cáfolata – akkor ezeket a két váz közt felcserélve meghatározzuk az additivitástól való eltérés mértékét. A projektet Boros Eszter doktorandusz kapta, aki végül sikerrel járt. Igazolta az additivitás hiányát, meghatározta annak mértékét, és Kardos József, Micsonai András, Bodor Andrea és Sebák Fanni közreműködésével az eltérések szerkezeti okaira is fény derült.

Időközben az ecotinnal kapcsolatos kutatásaink is új életre keltek, amikor részben Héja Dávid megfigyelése nyomán kiderült, az ecotin hatékony komplement inhibitor, ami védi az ecotint termelő baktériumot a komplement támadása ellen. Jelenleg Szakács Dávid és Nagy Zoltán Attila dolgozik ezeken a kérdéseken, több kéziratunk is készülőben van a témában.

Szintén proteázok és inhibitoraik témakörben fontos nemzetközi együttműködő partnerem, és egyben régi jóbarátom Sahin-Tóth Miklós a Bostoni Egyetemről, akivel azon ügyködünk, hogy feltárjuk az összes humán hasnyálmirigy proteináz szubsztrátspecifitását, és ezen keresztül jobban megértsük a közöttük lévő munkamegosztás mikéntjét. Korábban Zboray Katalin és Boros Eszter, jelenleg Németh Bálint és Köller Zsombor vett, illetve vesz részt ezekben a rangos közleményekhez vezető kutatásokban.



A tanszéken belül leginkább Nyitray Lacival működöm együtt, elsősorban lineáris motívumokat kötő fehérjék molekuláris felismerésének törvényszerűségeit kutatjuk. A kötőhely pontos szekvencia-preferenciáját irányított evolúcióval tárjuk fel. Az evolúciós eredmények lehetővé teszik, hogy még ismeretlen, természetes kötőpartnereket azonosítsunk a humán proteomban. A minden eukariótában jelenlévő, eredetileg dinein könnyű-

láncként leírt, később csomóponti fehérjének bizonyuló LC8 fehérje esetében Rapali Péter, a gerincesekben azonosított, metasztázisokkal kapcsolt S100A4 fehérje esetében pedig Kiss Bence doktori kutatása vezetett fontos közleményekhez, és sikeres PhD védéshez 2013 illetve 2015 folyamán.

A képen Héja Dávid, Boros Eszter, (jómagam), Szakács Dávid, Rapali Péter és Kiss Bence szerepel.

Bence azóta posztdoktori ösztöndíjat nyert, és csoportomhoz csatlakozva jelenleg egy olyan fejlődésbiológiai kérdést kutatunk, amelyben a MASP-3 enzimnek fontos szerepe van.

Innováció- A *Magyar Kutatási Díjat* részben az alapozta meg, hogy időközben ismertté vált, hogy a komplementrendszer elégtelen szabályozása számos életveszélyes betegség kiváltó oka vagy súlyosbító tényezője. Az is kiderült, hogy az eltérő betegségekben tipikusan eltérő az egyes aktiválódási utak hozzájárulása. A domináns út gátlása a másik két út védelmi funkciójának megőrzése mellett fontos terápiás lehetőséget jelent. A lektin útról például kiderült, hogy túlműködése fontos negatív szerepet játszik az iszkémia-reperfúziós eredetű masszív szövetpusztulásnak többek közt szívinfarktust és szélütést követően. A lektin út gátlószerek tehát fontos gyógyszerjelöltek. Emiatt a már említett MASP-gátló molekulákat szabadalmaztattuk, majd a szabadalmak gyógyszerfejlesztési hasznosítására létrehoztuk az EvolVeritas Biotechnológiai Kft-t, amelynek fő profilja iszkémia-reperfúziós sérülést csökkentő szerek kifejlesztése. A sikeres szabadalmaztatás és a cégalapítás nyomán 2012-ben az ELTE Innovatív Kutatója címet is elnyertem.

Egy gyógyászatiilag az eddigieknél is ígéretesebb lektin út gátló kifejlesztése érdekében elhatároztam, hogy egy újabb kísérletsorozat keretében egy emberi fehérjét evolválunk úgy, hogy az szelektív lektin út inhibitorrá váljon. Ezt a projektet egy részletes tervvel ellátva doktori kutatási programként Szakács Dávidra bízom. Ez a munka is sikeres lett, az így kifejlesztett anyagot nemzetközi fázisban lévő szabadalom védi. Továbbfejlesztéséhez sikerült kockázati tőkét bevonnom. Az eredmények nyomán 2017-ben, most Szakács Dáviddal megosztva, másodszor is elnyertem az *ELTE Innovatív Kutatója Díjat*.

Hogyan tovább?

Egyszerre négy műfajban eredményeket elérni nagy erőfeszítéseket követel. Ennek ellenére igyekszem tartani az eddigi színvonalat az összes területen, és a lehető legtöbbet tenni az elkövetkező nemzedék tudományos sikeréért. Bízom benne, hogy az ELTE, és azon belül a TTK jelenleg nem éppen kedvező helyzete ellenére a Biokémiai tanszék töretlenül sikeres tudományos és oktatási műhely marad. A gyógyszerfejlesztés terén elért eredményeink optimizmusra adnak okot.

Legfőbb célom, hogy az eddigi tudományos eredményeink terápiás területeken, súlyos betegségek leküzdésében hasznosuljanak.



Rend és rendezetlenség a fehérjékben

Dosztányi Zsuzsanna

Az általam vezetett csoport lényegében a legfiatalabb kutatócsoport a tanszéken. 2014 szeptember 1-én indult az MTA Lendület pályázat támogatásával. A pályázat révén átköltöztem az Enzimológiai Intézetből az ELTE Biokémiai Tanszékére, és itt létrehozhattam egy önálló kutatócsoportot. Csoportunk alapvetően bioinformatikával foglalkozik, de a Lendület pályázatnak köszönhetően és a tanszék munkatársainak a segítségével egy kísérletes labort is beindítottunk.

Korábban viszonylag kevés kapcsolatom volt a Biokémia Tanszékkel. Mivel fizikus-biofizikusként végeztem az ELTÉn, csak néhány biológiai témájú tárgyunk volt. Ezek közé tartozott a Szilágyi László professzor által tartott Biokémia előadás. Mivel még két évfolyam kombinálásával is csak néhány biofizikus hallgató volt, ezek az előadások rendkívül barátságos légkörben folytak a Puskin utcai tanszéki könyvtárban. Bár a képletek és matematikai formulák tömörségéhez szokott gondolkozásunkkal nem volt könnyű befogadni a különböző biokémiai folyamatok megvalósulásában részt vevő rendkívül sok szereplőt, ez nem térített el a biológiától. A kísérletezés helyett azonban inkább az elméletibb megközelítések vonzottak, ezért hallgatóként az MTA Enzimológiai Intézetében Simon István Fehérje Szerkezet Kutatócsoportjához csatlakoztam, ahol számítógépes vizsgálatok folytak. A diploma megszerzése után ott ragadtam, mint tudományos segédmunkatárs. és ezzel párhuzamosan megkezdtem doktori tanulmányaimat a Biokémia Tanszékhez kapcsolódó Szerkezeti Biokémia programban. Néhány külföldön eltöltött év kivételével húsz évig dolgoztam az Enzimológiai Intézetben, alapvetően egyetemi kapcsolatok nélkül, kicsit elszigetelve a mi kis világunkban.

Simon István a bioinformatikai kutatások egyik nagy hazai úttörője, aki már akkor elkezdett ilyen kutatásokkal foglalkozni, amikor sem a bioinformatika sem a számítógépes biológiai elnevezés nem létezett. Ő már felismerte, hogy az aminosav szekvenciák információt kódolhatnak a fehérjék különböző tulajdonságairól, és ez alapján predikciós módszerek fejleszthetőek, amelyek felhasználásával ezeket a jellemzőket meg lehet jósolni pusztán a szekvencia ismeretében. Ez az időszak valóban a bioinformatikai kutatások hőkora volt: ekkor kezdtek elérhetővé válni a saját használatú számítógépek, megjelent az email és az internet (!) és Brookhavenből megkaptuk postán az ismert térszerkezeteket tartalmazó CD-ket. Az első projektem a már ismert térszerkezetek vizsgálatára épült. Azt elemeztem, hogy mely gócpontok lehetnek felelősek a fehérjék kinetikai stabilitásáért. Ehhez erősen kölcsönható klasztereket azonosítottunk a térszerkezetekben, melyeket stabilizációs centrumoknak neveztünk el [Dosztányi Z, Fiser A, Simon I. J Mol Biol. 1997;272:597-612.]. Ezekben a munkákban nagy segítségemre volt Fiser András (jelenlegi kutatóhelye Albert Einstein University, NY), aki Tusnády Gáborral együtt bevezetett a C programozás rejtelseibe is.

A doktorim megvédése után Ausztráliába mentem posztdoktornak 3 évre Andrew Torda

csoportjába, a canberrai Australian National University-be. Nem terveztem ilyen messzire menni, de Andrew éppen meghirdetett egy állást az akkor nagyon divatos térszerkezetbecslő eljárás, az úgynevezett threading témakörében. Én ezzel a megközelítéssel korábban egy FEBS kurzuson találkoztam, és nagyon izgalmasnak találtam. Itt ismerkedtem meg alaposabban a statisztikus potenciálok fogalmával, olyan energia-jellegű mennyiségekkel, amelyek a térszerkezetekben megfigyelt kölcsönhatási gyakoriságokon alapulnak, és számos becslési eljárás alapját adják. A térszerkezet becslő eljárások alkalmazása mellett foglalkoztam aminosav kicserélődési mátrixokkal is [Dosztányi Z, Torda AE. 2001;17:686-99.]. Itt szerencsém volt több olyan emberrel is találkozni, akiknek életük minden percét átszötte a tudomány, és akik akár késő éjszaka, biliárdozás közben is élvezettel beszélgettek vagy vitatkoztak tudományos kérdésekről. Egy ilyen késő esti beszélgetésen vetette fel Nick Dixon, egy ottani kiváló kutató, hogy az általa vizsgált fehérjének talán nincs is szerkezete. Én ezt akkor teljes képtelenségnek tartottam, egészen másnapig, amikor is megláttam a J. Mol. Biol. újság friss számában Jane Dyson és Peter Wright híres cikkét, amelyben több olyan példát is összegyűjtöttek, amelyek bizonyítottan nem rendelkeztek jól meghatározott térszerkezettel, mégis funkcionálisak voltak [Wright PE, Dyson HJ. J Mol Biol. 1999;293:321-31.]. Ezek a példák ellentmondtak az akkor általánosan elfogadott szerkezet-funkció paradigmának. Bár másoknak, többek között Keith Dunkernek is voltak már cikkei rendezetlen fehérjékről, lényegében ettől a cikktől számítjuk a rendezetlen fehérjék kutatásának kezdetét.

Hazatérésem után újra Simon István csoportjához csatlakoztam, de viszonylag rövid időn belül megkeresett az intézetben dolgozó Tompa Péter, aki akkor már a rendezetlen fehérjékről írt egy átfogó cikket a TIBS-ben [Tompa P. Trends Biochem Sci. 2002;27:527-33.] és felvetette, hogy érdemes lenne egy rendezetlenség jósló módszert kifejleszteni. Mivel engem már akkor is érdekelték a rendezetlen fehérjék, nem kellett sokáig győzködni. Akkor még csak néhány olyan módszer létezett, amely az aminosav szekvenciából próbálta meg felismerni, hogy egy fehérje mely részei lehetnek rendezettek, és melyek rendezetlenek. Ebben a viszonylag kezdeti időszakban mi előálltunk egy teljesen eredeti megközelítéssel, ami a jelenleg is az egyik legnépszerűbb rendezetlenség jósló módszer, az IUPred alapját adja. A módszer egy energiabecslő eljárás alapul, ami képes pusztán a szekvenciából megjósolni azt a párkölcsönhatási energiát, amit globuláris fehérjék esetén a szerkezetben található kontaktusok alapján számolnánk egy statisztikus potenciál alapján. Megmutattuk, hogy ez a becsült energia el tudja választani a rendezetlen és a rendezett fehérje szegmenseket, mivel globuláris fehérjék esetén általában kedvező energiát kaptunk, míg rendezetlen fehérjékre a kedvezőtlen, magas energia értékek voltak jellemzőek [Dosztányi Z, Csizmók V, Tompa P, Simon I. J Mol Biol. 2005;347:827-39.; Dosztányi Z, Csizmók V, Tompa P, Simon I. Bioinformatics. 2005;21:3433-4.]. Az IUPred predikciós eljárás sikerét mutatja, hogy a módszert bemutató két cikk a 2005-ös megjelenése óta több mint 1500 hivatkozást kapott.

Az ezt követő időszak hihetetlen izgalmas volt, mivel belülről követhettem egy tudományos paradigmaváltást. Kezdetben sokan szkeptikusak voltak azzal kapcsolatban,

hogy valóban rendelkeznek-e a rendezetlen fehérje szegmensek biológiai relevanciával. Azonban ahogy egyre növekedett azoknak a példának a száma, melyek részletes vizsgálatokon keresztül bizonyították a rendezetlenség és a funkció kapcsolatát, úgy vált egyre elfogadottabbá ez a koncepció. Ennek során világossá vált, hogy a rendezetlen fehérjék egyik fő funkciója, hogy képesek más fehérjékkel általában tranziens, viszonylag gyenge kölcsönhatások kialakítására, és ezek a kölcsönhatások nagyon fontosak különböző jelátviteli és szabályozó folyamatokban. Az ebben az időszakban született eredményeink közül kiemelkednek azok, melyekben a csoportunkhoz szakdolgozóként csatlakozott, majd később doktoranduszként dolgozó Mészáros Bálinttal közösen végeztünk. Egyrészt szerkezeti oldalról vizsgáltuk a rendezetlen fehérjék rendezett fehérjékkel alkotott komplexeit, másrészt az energia becslő eljárásunk alapján kidolgoztuk az ANCHOR módszert, amely a rendezetlen fehérjék kötőhelyeit képes felismerni a szekvenciából [Mészáros B, Tompa P, Simon I, Dosztányi Z. J Mol Biol. 2007;372:549-61. ; Dosztányi Z, Mészáros B, Simon I. Bioinformatics. 2009;25:2745-6.; 9: Mészáros B, Simon I, Dosztányi Z. PLoS Comput Biol. 2009;5:e1000376.].

A bioinformatikai módszereinknek köszönhetően részese lehettem több EMBO gyakorlati kurzusnak is. Ezek révén egyrészt elleshettem hasznos technikákat arról, hogy hogyan érdemes gyakorlati bioinformatikai kurzusokat tartani. Az egyik ilyen kurzusnak mi voltunk a házigazdái is. Az EMBO-tól elnyert támogatás keretében az ELTén került megrendezésre a “Computational analysis of protein-protein interactions: sequences, networks and diseases” kurzus 2016. május 30. és június 4. között. A kurzus sikeres megrendezését még a szomszédos építkezésen talált bombák miatt elrendelt bombariadó sem tudta megakadályozni.



Ezeknek a kurzusoknak egy másik nagyon fontos hozadéka volt számomra, hogy megismerkedhettem Toby Gibsonnal (EMBL), aki ezeknek a kurzusoknak a fő motorja volt. Toby az egyik legtöbbet hivatkozott bioinformatikus, és jelenlegi fő érdeklődési területe a lineáris motívumok kutatása. Az ő előadásai győztek meg arról, hogy ez a terület napjaink egyik legizgalmasabb kutatási területe. Toby az

egyik legfőbb szószólója annak, hogy a lineáris motívumok által közvetített kapcsolatok a fehérje-fehérje kölcsönhatások egy nagyon fontos, ugyanakkor még nagyon kevésbé feltérképezett halmazát alkotják. A lineáris motívumok (Short Linear Motifs, SLiM) a doménnel ellentétben csak néhány (3-10) aminosav hosszúságúak, és leggyakrabban a fehérjék rendezetlen régióiban helyezkednek el. Ezen speciális tulajdonságaik révén a lineáris motívumok lehetőséget biztosítanak arra, hogy egy adott fehérje sokféle, különböző szerkezetű és funkciójú partnerrel is kapcsolatba kerülhessen. Ennek köszönhetően a lineáris motívumok, illetve az ezeket hordozó fehérjék a szabályozási és jelátviteli útvonalak központi elemei, amelyek a sejt különböző állapotai függvényében

tudják befolyásolni partnerük sejtben belül elhelyezkedését, befolyásolják azok működését, aktivitását és élettartamát.

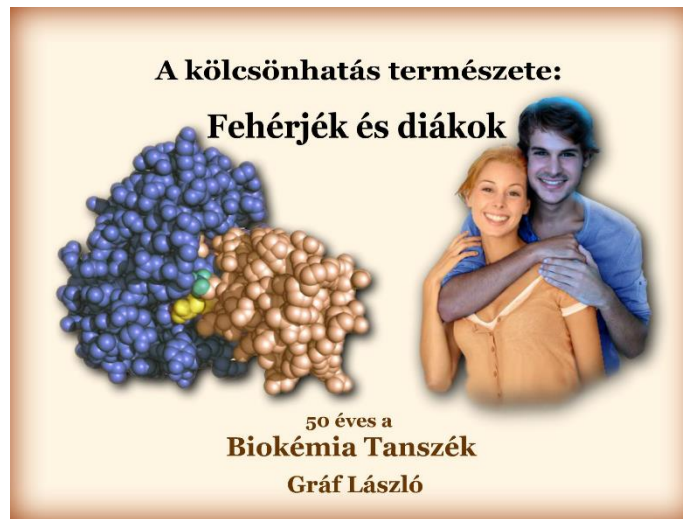
A tanszéken több csoport is foglalkozott lineáris motívum kölcsönhatással (Nyitray László és Pál Gábor az LC8 dinein könnyű lánc kölcsönhatásaival foglalkozott, a korábban a tanszékon dolgozó Reményi Attila a MAPK dokkoló motívumait vizsgálta, Kovács Mihály pedig a RecQ helicase és SSB kölcsönhatása révén foglalkozott lineáris motívum kölcsönhatással). Ezért nagyon nagy örömmre szolgált, hogy Nyitray László és a Biokémia Tanszék többi munkatársa támogatta a Lendület pályázatomat. Ennek elnyerése lehetőséget teremtett arra, hogy 2014 szeptemberében a tanszék keretein belül önálló kutatócsoportot alakíthassak a lineáris motívumok vizsgálatára. Ezzel egy nagyon izgalmas időszak vette kezdetét számomra, hiszen rövid idő alatt kellett szinte nulláról felépíteni egy kutatócsoportot, és beindítani egy számítógépes és egy kísérletes labort.

A csoport jelenlegi tagjai közül Pajkos Mátyás még az Enzimológiai Intézetből jött velem, mint másodéves doktorandusz. Ő a motívumok evolúciós tulajdonságait vizsgálja. Hamarosan csatlakozott a csoporthoz Erdős Gábor, aki szekvenciális és szerkezeti predikciókon dolgozik, illetve Hajdu-Soltész Borbála aki a közös projektekbe újra bekapcsolódott Mészáros Bálinttal közösen vizsgálja a lineáris motívumok, illetve általában a rendezetlen fehérjék szerepét rákos megbetegedésekben. Szaniszló Tamás vezeti a kísérletes laborunkat, és folytatja a Nyitray labor által korábban vizsgált LC8 dinein könnyű lánc lineáris motívumokon alapuló kölcsönhatási hálózatának feltérképezését. Ehhez csatlakozott Fülöp Máté BSc, illetve most már MSc Hallgató, aki egy másik, jelenleg sokkal rejtélyesebb dinein könnyű lánc, a TcTex kölcsönhatásait vizsgálja. A csoport tagja még Mezei Zoltán, aki a FIEK pályázat keretében vesz részt a biomarker kutatásban is.

Eddigi eredményeink során saját kísérletes méréseinkre is támaszkodva azonosítottuk az LC8 fehérje további kölcsönhatási partnereit, amelyek egy része a fehérje Hippo jelátviteli útvonalban játszott fontos szerepére utalnak [442]. Az ELTE szervereire telepítettük az IUPred és ANCHOR szervereket, frissítettük azokat, és új funkcióval bővítettük [454]. Részesei vagyunk egy COST NGP pályázatnak, illetve egy európia-argentin együttműködési MC-RISE pályázatnak, és ezek keretében több izgalmas projekt részesei voltunk, illetve vagyunk. Egy másik fontos együttműködés keretében a fehérjék lebontását szabályozó degron motívumok rákban betöltött szerepét vizsgáltuk, az ebből készült átfogó cikkünk a Science Signalling újságban jelent meg [429]. Ezen motívumok további feltérképezését tűzte ki célul egy most induló OTKA pályázatunk is. A kutatások mellett igyekszünk bekapcsolódni az itt folyó oktatásba is. Ehhez kapcsolódóan egy nagyon izgalmas feladat számomra, hogy részt vehetek a biológus mesterképzés keretében induló bioinformatika specializáció tervezetének kidolgozásában.

A kölcsönhatás természete: fehérjék és diákok

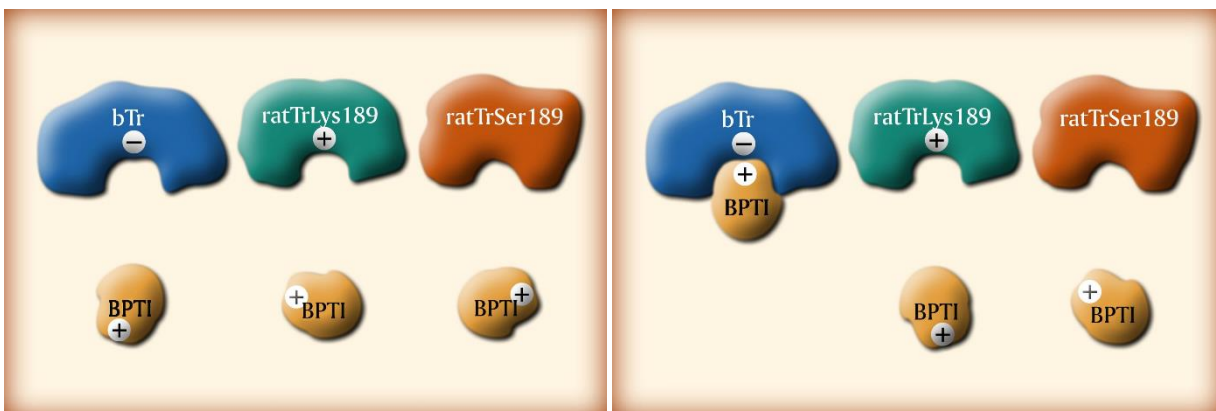
Gráf László



1986 végén lettem a Biokémiai Tanszék vezetője. Kétéves amerikai tanulmányutamról, William Rutter laboratóriumából hazatérve fogadtam el a pozíciót.

Végül is azt a projektet folytattam, amit San Franciscóban félbehagytam. A munka a Charles Craik által klónozott patkánytripszin *in vitro* mutagenezise volt. Abból a célból, hogy közelebről megvizsgáljuk a tripszin működésének és szubsztrátspecifitásának a szerkezeti alapjait. Craik ötlete volt, hogy a tripszin 189-es pozícióban lévő aszparaginsavat lizinre cseréljük, abban a reményben, hogy a proteáz korábbi specifitását ezzel ellenkezőjére fordítsuk. Az elgondolásnak akkora sikere volt a világban, hogy 1986-ban meghívtak előadónak Firenzebe egy, amennyire emlékszem, az első Nemzetközi Protein Engineering Konferenciára.

A Lys189 mutánszal szembeni várakozás azonban, nevezetesen az, hogy a szubsztrát/inhibitor-kötőzseb (1/a-b ábra) töltését pozitívvá változtatva a mutáns tripszinspecifitása a lizil/arginil helyett az aszpartil peptidkötéssel fordul szembe. Nem ez történt. Az új tripszinmutáns aktivitása úgy tripszin, mint kimotripszin szubsztráton hat-hét nagyságrenddel kisebb volt, mint a vad típusú proteázoké.



1/a. ábra

1/b. ábra

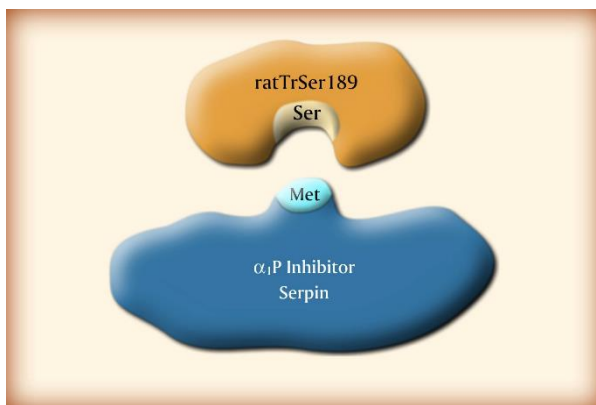
- László Gráf, Charles Craik, András Patthy, Steven Rocznik, Robert Fletterick and William J. Rutter (1987) Selective Alteration of Substrate Specificity by Replacement of Aspartic Acid-189 with Lysine in the Binding Pocket of Trypsin. *Biochemistry*, **26**, 2616-2623.
- László Gráf, Ágnes Jancsó, László Szilágyi, György Hegyi, Katalin Pintér, Gábor Náray Szabó, József Hepp, Kálmán Medzihradzki, and William Rutter (1988) Electrostatic complementarity within the substrate binding pocket of trypsin (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **370**, 85, 4961-4965.

Ezek után az én javaslatom az volt, hogy az Asp189-et cseréljük a tripszin specifitásának kimotripszin-szerűvé alakítása érdekében. Ezt a munkát büszkén tartom a magyar „fehérje-mérnökség” talán első kiemelkedő teljesítményének.

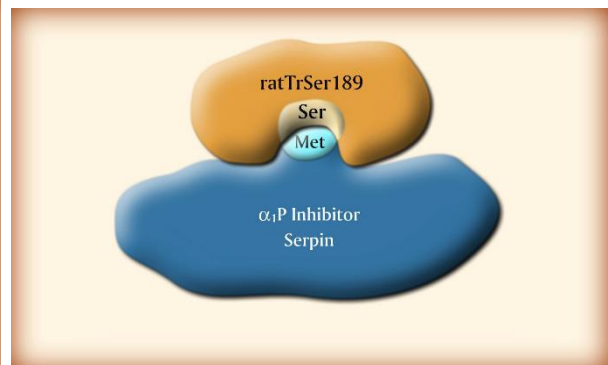
A kísérletben szinte a Biokémiai Tanszék teljes stábja részt vett, és egy olyan enzimmodell-hez juttatott bennünket, ami további kutatásaink egyik kiindulási pontjává vált. Itt van mindjárt az alfa-1-PI esete.

Vizsgálatainknak ebben a stádiumában óriási érdeklődés övezte az alfa-1-PI működésének mechanizmusát. Kiderült, hogy az inhibitor a Ser189 tripszint is nagy affinitással gátolja.

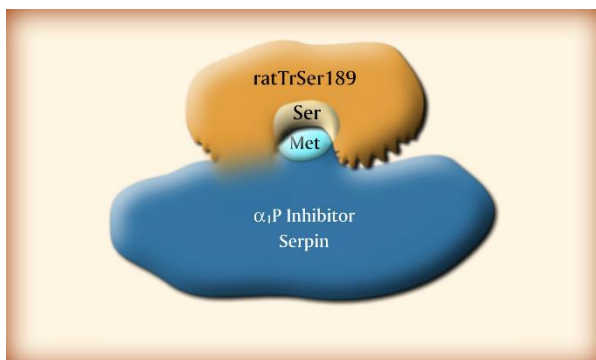
Kaslik Gyula doktoranduszommal két nagyszerű közleményben adtunk számot a kölcsönhatás természetéről. Ezeket egyszerű sémán szemléltetjük. (2/ a-b-c-d ábra)



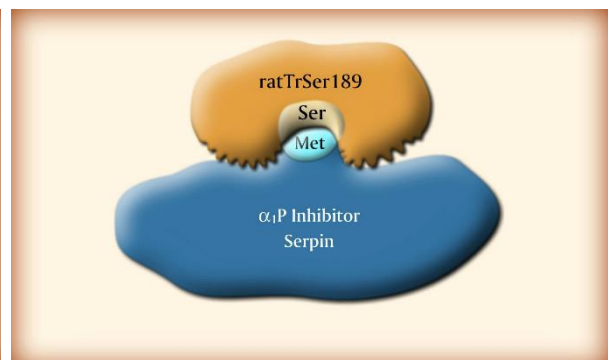
2/a. ábra



2/b. ábra



2/c. ábra



2/d. ábra

- Kaslik, G., Patthy, A., Bálint, M. and Gráf, L. (1995) Trypsin complexed with $\alpha 1$ -proteinase inhibitor has an increased structural flexibility. *FEBS Lett.*, **370**, 179-183

- Kaslik, Gy., Kardos, J., Szabó, E., Szilágyi, L., Závodszy, P., Westler, M., Markley, J. L., Gráf, L. (1977) Effect of Serpin Binding on the Target Proteinase: Global Stabilization, Localized Increased Structural Flexibility, and Conserved Hydrogen bonding at the Active Site. *Biochemistry*, **36**, 5455-5464
- L. Gráf (1995) Structural Basis of Serine Protease Action: The Fourth Dimension. *in: Natural Sciences and Human Thought* (ed Robert Zwilling) Springer Verlag Berlin Heidelberg 140-148.

Nagyon sajnálom, hogy Kaslik Gyula a doktorija megvédése után elhagyott bennünket. Nem kisorszt annak a két pakisztáni diáknak köszönhetem a folytatást, akikkel Kararachiban, egy fehérjetudományról szóló nemzetközi konferencián találkoztam. Fejükbe vették, hogy nálam doktorálnak. Akkortájt elvállaltam a Gödöllői Biotechnológiai Intézet Biokémiai Intézetének a vezetését is.

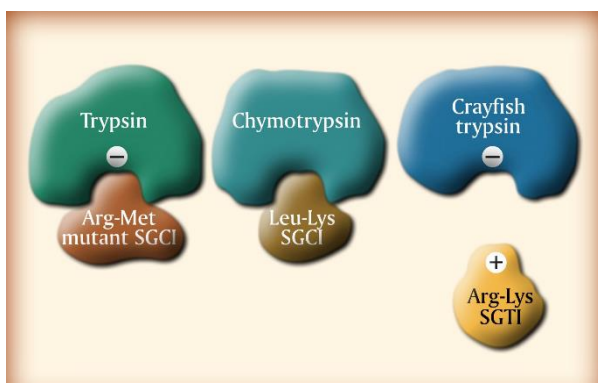
Így módomban nyílt arra, hogy a két pakisztáni diákot, Sumaira Amir-t (a hölgyet) és Zulfiqar Malik-ot (a fiút) Gödöllőn alkalmazzam.

Nagy fegyvertény volt ez akkor. A diákoknak lakást és fizetést kellett szereznem. A legnagyobb gondot a szakmai munkájuk szervezése jelentette. Stafirungként nagy adag sivatagi sáskából nyert extraktum liofilizátumát hozták magukkal, és arra kértek, hogy ebből izoláljunk szerin proteáz inhibitorokat. Korábbi kísérleteik a hazájukban sikertelenek voltak.

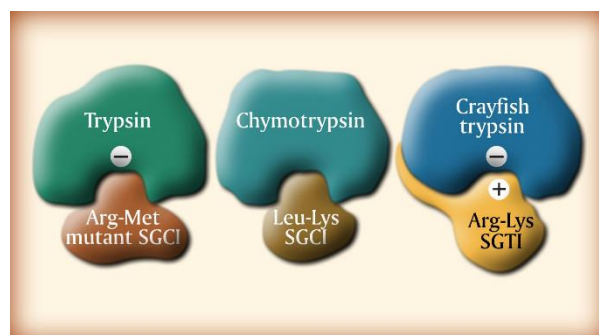
Alig néhány nap telt el, amikor a gödöllői vendégház gondnoka telefonon hívott, és jelentette, hogy Malik, a fiú a kétágyas szobájuk küszöbén ülve tölti az éjszakákat. Rosszat sejtettem, s még aznap kiutaztam Gödöllőre. Tájékoztam a munkájuk alakulása és a szállásuk felől. Elégedettnek és optimistának látszottak.

– Akkor hogy lehetséges az – kérdeztem –, hogy Zulfi a szobaajtó előtt tölti az éjszakát? Tücsköt-bogarat összehordtak, míg Amir bevallotta, hogy a muszlim vallás nem engedi a párok együttélését, míg össze nem házasodnak. Megdöbbsentem. Aztán félórai töprengés után kijelentettem, hogy az Intézet egyetlen kétágyas szobát tud biztosítani számukra. Aztán otthagytam őket.

Néhány nap múlva Amir telefonon közölte, hogy Zulfival összeházasodtak. És mindössze 3 év múltán megvédték a dolgozataikat. Minden magyar diák legyen ilyen állhatatos!



3/a. ábra



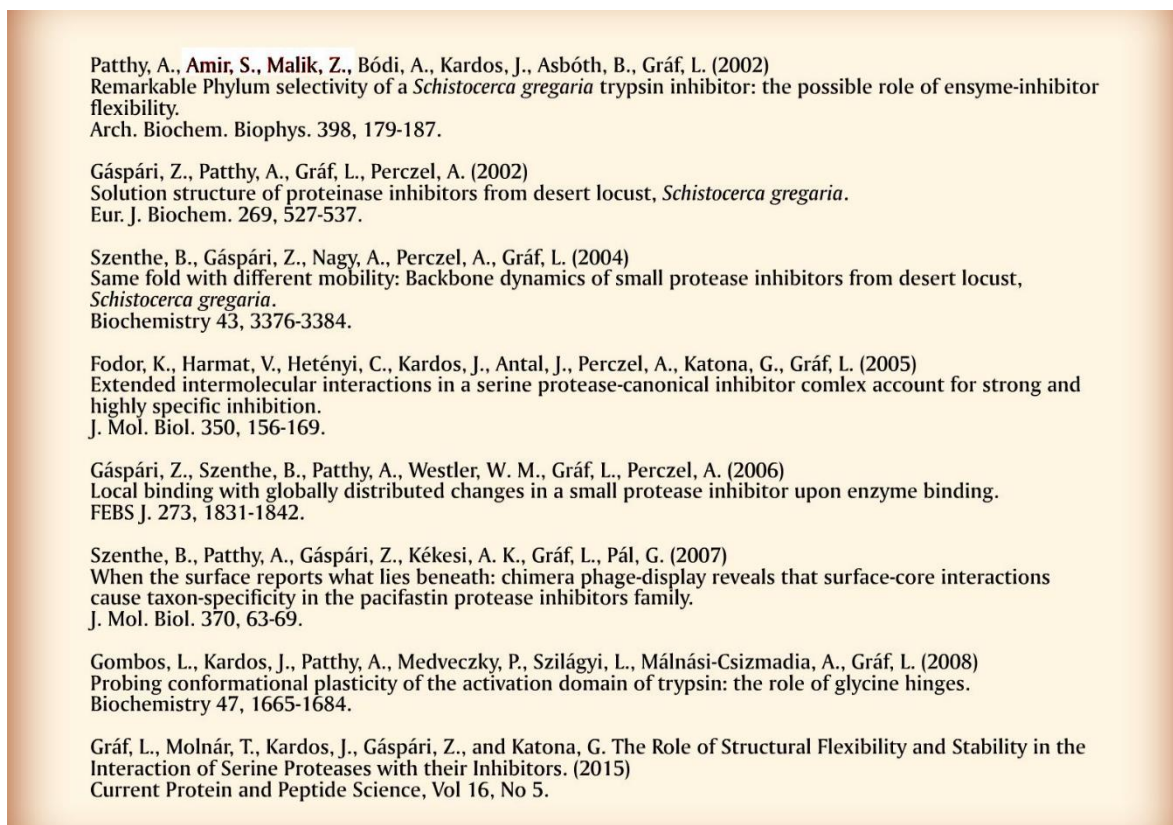
3/b. ábra

A 3.a/b ábra betekintést enged az SGCI és SGTI, a sáska hemofilma 30-31 tagú aminosavméretű proteáz inhibitorok történetének egy-egy mozzanatáról. Patthy András

megszekvenálta mindkét inhibitor peptid aminosavsorrendjét, melyből kiderült, hogy valószínűleg kisméretű fehérjékről van szó. A harmadik ábrán néhány szerin proteáz különböző SGCI inhibitor mutánsokkal való kölcsönhatását ábrázoljuk. Ebben a stádiumban a mutánsokat még kémiai fehérjeszintézissel állítottuk elő. A kísérletsorozat izgalmas tanulsága az, hogy a kiemelkedően aktív tripszin inhibitoroknak az SGCI P1-P1' pozíciójában Arg-Met-et kell tartalmaznia. A chymotrypsin esetében a kiemelkedő inhibitor szekvencia az SGCI P1-P1' helyen a Lys-Leu. Az igazán új fordulatot azonban az a véletlen megfigyelés jelentette, hogy a „crayfish” -trypsin az egyéb vizsgált szerin proteázokkal szemben rendkívül erősen kötődött az SGTI mutánsához, amely a kötőhelyen Arg-Lys-et tartalmazott. Ami a kötődés kiemelkedő erősségét illeti, azt nagyrészt a kötődő felszín kiterjedt terjedelme okozza. Az SGTI folyami rák tripszin SGTI-vel alkotott komplexének a kristályszerkezetét Fodor Krisztián doktoranduszom derítette fel.

- Malik, Z., Amir, S., Pál, G., Buzás, Z., Várallyay, É., Antal, J., Szilágyi, Z., Vékey, K., Asbóth, B., Patthy, A., Gráf, L. (1999) Proteinase inhibitors from desert locust, *Schistocerca gregaria*: engineering of both P1 and P1' residues converts a potent chymotrypsin inhibitor to a potent trypsin inhibitor. *Biochim. Biophys. Acta*, **1434**, 143-150.

A közlemények egész sora indult el a fenti felismerések nyomán. (4. ábra)

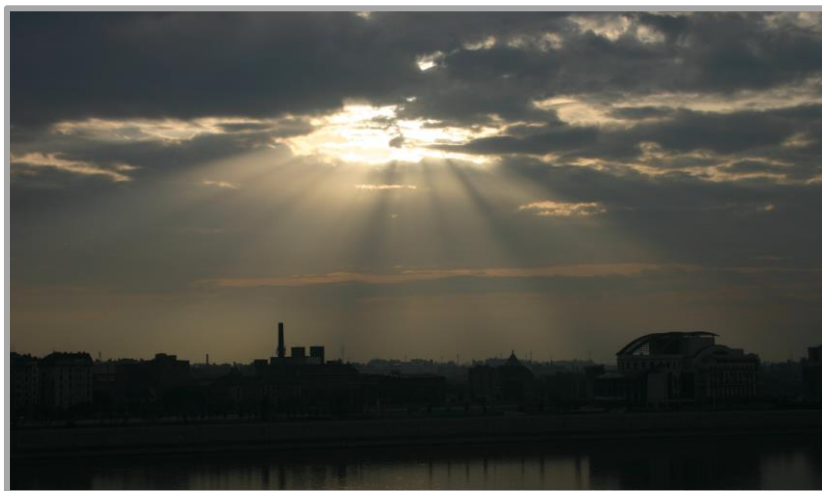


4. ábra

És számos új diák csatlakozott a projekthez. Pál Gábor volt a leelkötelezettebb és legambíciózusabb. Amerikai tanulmányútjáról visszatérve némi vita után az SGCI-SGTI témát ő folytatta. Ki érhet el annál nagyobb sikert, mint az, aki egy perspektivikus projekt mellé egy olyan kellemes társat is talál, mint Szenthe Borbála? Ezzel szemben nekem az örömteli és békés öregkor jutott. Két kis unokával. A minap a három és fél éves Lellét arra bízattam, hogy rajzolja le a családját. A feleségem, Márta, ő, Lelle, meg én voltunk otthon. Ötperces munka után a következő rajzot lobogtatta meg előttem. Márta, én és ő.



Földbe gyökerezett a lábam. Az, ami még megvan. Tudomásom szerint sohasem említettük a rokkantságomat az unokáknak. S ez a kis töpörtyű nemcsak hogy kiszúrta, de meg is örököltette ezt. Ne mondják, hogy ez nem szenzáció! Talán van még valami remény...

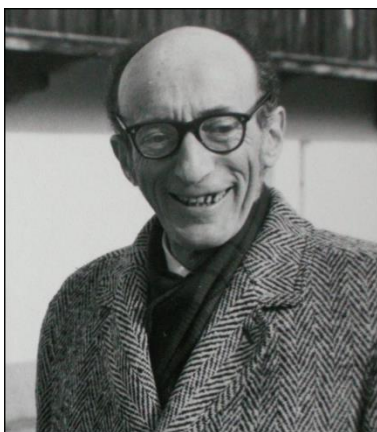


Endre Bíró – Following Albert Szent-Györgyi’s footsteps in Budapest³

(1919-1988)

Ágnes Jancsó⁴ and László Nyitray

Endre Bíró and Albert Szent-Györgyi



*Endre Bíró (Alpbach, 1974,
courtesy of Marcus Schaub)*

Miklós Endre Bíró, Zebi for his family and fellow scientists, was born on April 22, 1919 in Budapest (His given names are translated to English as Nicholas Andrew, and that is why he is listed on some of his publications as N. A. Bíró.) His parents, Lipót Bíró and Emma Gráber were liberal-minded Hungarian Jews. Growing up in Hungary as a Jew in those years of the 20th century made even educational decisions difficult, since the numerus clausus law of 1920 limited the percentage of Jewish students at universities. Endre Bíró was accepted at Miklós Horthy University in Szeged. As explained in Ralph Moss’s book about the life of Albert Szent-Györgyi⁵:

"Szeged presented its own peculiarities. Since the faculty at Budapest was notoriously pro-fascist, Jewish students in the thirties found it easier to get admitted to provincial colleges, working their way around the hated 'numerus clausus'. Thus, each September, Szeged University had more than the five per cent quota of Jews. This, in turn, served as a good pretext for riots by right-wing students, mainly members of the Turul organization. Prof N. A. Bíró remembers those days well. Of Jewish origin and from a liberal family to boot, he was accepted into Szeged with the help of a Gentile family friend. In the fall of each year, rioting broke out in Szeged. Forewarned, Bíró and other Jewish students hid across the river in New Szeged until the fighting was over."

Bíró majored in chemistry and physics, and took mathematics courses on the side. He graduated with a teacher’s degree in Physics and Chemistry (equivalent of today’s M.Sc. degree) in 1941. He certainly was talented, as indicated by an award from the University for his work, titled "*Determination of Avogadro's Number Based on the Examination of Emulsions*", and by the solicitation by a medical student that he take the final chemistry exam for him. He never forgot the anxiety caused by his having taken that test... Endre Bíró earned a doctorate from the University in Szeged in organic chemistry and experimental physics in 1942.

³ Az írás a Semmelweis kiadónál „Muscle Contraction. A Hungarian Perspective” címmel hamarosan megjelenő kötet (szerkesztő: Kellermayer Miklós) kissé átdolgozott fejezete, amit a szerkesztő jóváhagyásával közlünk.

⁴ Current address: Madison, Wisconsin

⁵ Moss, R.W. Free Radical (Albert Szent-Györgyi and the Battle Over Vitamin C), Paragon House Publishers, New York 1988.

As a fresh graduate he was immediately drafted into “labor service”. (During World War II Jewish men were barred from serving in the regular Hungarian army; labor service units served as auxiliary troops.) In the summer of 1944 Bíró fled his labor service unit in Transylvania, and after a year in Bucharest he finally returned to Hungary with the help of the American Jewish Joint Distribution Committee.

In the spring of 1945 he read in a newspaper that Albert Szent-Györgyi was planning to set up a new laboratory in Budapest, and wrote a motivation letter to him:⁶

“As indicated by the enclosed resume, even earlier, the reason for my going to university was my intention to devote myself to pure scientific research. I felt I had a scholarly aptitude. However, in the previous regime, due to circumstances beyond my control, I was not able to achieve much in scientific research. I am firmly committed to my decision of dealing with pure scientific research, although I am aware that being a scientist does not mean a high salary.”

And so it was that he started a research career in Albert Szent-Györgyi’s laboratory in the newly established Department of Biochemistry of the Medical Faculty of Pázmány Péter (today Eötvös Loránd) University. As told by Ralph Moss:

“Most of Szent-Györgyi’s students from Szeged had joined him in Budapest. (...) N.A. Bíró, who had survived a work team for Jews in Transylvania, was there as was Ilona Banga, who had saved most of the scientific instruments in Szeged from marauders.”



*Endre „Zebi” Bíró in 1946
(courtesy of Dávid Bíró)*

Life was not easy in the lab, instruments were rudimentary, facilities were poor, and chemicals were scarce. And yet, two young associates of Albert Szent-Györgyi, Zebi and Csuli (Andrew Szent-Györgyi, see the chapter on his life) made an important discovery, showing that actin highly increases the Mg-ATP hydrolyzing activity of myosin [1]⁷. This early work, published in 1949 in *Hungarica Acta Physiologica*, was among the first experimental results leading to the concept that myosin ATPase activity is allosterically activated by actin.

The first international congress Endre Bíró attended together with Albert Szent-Györgyi was the 6th International Congress of Experimental Cytology in Stockholm. This is how Bíró reported on the reception of Albert Szent-Györgyi's talk at the meeting⁸:

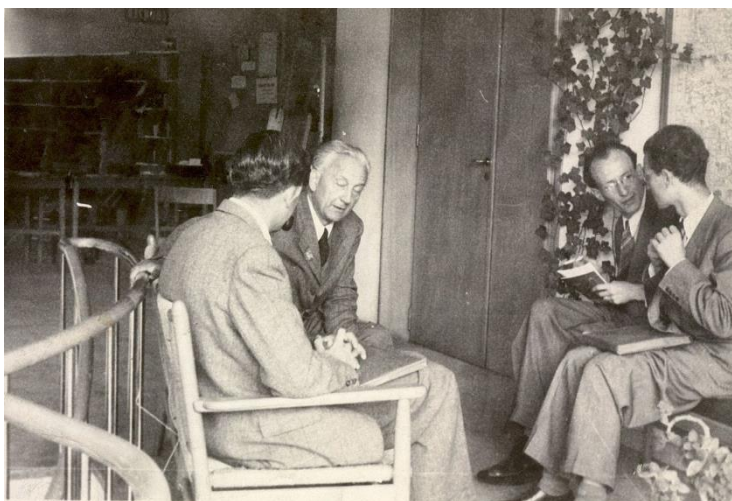
⁶ Biographical data is from Dávid Bíró (the son of Endre Bíró), a sociologist and teacher in Budapest. The letter dated April 9, 1945.

⁷ **A hivatkozások a kiadványban szereplő TANSZÉKI PUBLIKÁCIÓS LISTA sorszámaira vonatkoznak.**

⁸ Bíró, D. (1999) My Version of the Story (The Story of a Hungarian-Jewish Family).

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:D%C3%A1vid_B%C3%ADr%C3%B3_My_Version_of_the_Story.pdf

“Professor Albert Szent-Györgyi's lecture reflected the triumph of comprehensive research concepts. Based on an extensive theory, it gave a clear review of all our knowledge on the functioning of the muscle. Used to doing research in small areas of detail only, researchers listened with enthusiasm to this comprehensive lecture. Although there were inexhaustible debates on specific issues, everybody agreed that Prof. Albert Szent-Györgyi's work is the first attempt at explaining the functioning of the muscle based on precise physical and chemical terms.”



Endre Bíró at a conference in Stockholm, July 1947 (next to him Tamás Erdős, opposite Albert Szent-Györgyi and W.F.H.M. Mommaerts; courtesy of Dávid Bíró)

Albert Szent-Györgyi did not return to Hungary after this meeting, he immigrated to the United States, and was followed by most of his associates. Among the few who decided to stay in Hungary was Endre Bíró, because at that time he was optimistic about the situation in the country. In 1949 the new Institute of Medical Chemistry was formed under the leadership of Brunó F. Straub, who discovered actin in Szent-Györgyi's Szeged lab (see the chapter on his life). Endre Bíró, together with a few other members of the De-

partment of Biochemistry, joined this institute.

In the meantime the political situation deteriorated – a communist regime got into power and hard times came for everyone in the country, even for those in a university laboratory. Dezső Prágay (1921-2011) was a colleague of Endre Bíró at the Institute of Medical Chemistry (he later became a clinical biochemist professor at SUNY Buffalo). This is how he remembered his encounter with Bíró⁹:

“I started my career as a fresh university graduate at the Medical Chemistry Institute in 1950. Endre Bíró (Zebi) was already on the faculty there. (...) We quickly got to know each other, and became good friends. (...)”

His scientific approach could be characterized as kind of dignified, and extremely thorough. (...) He carefully thought through his research plan and methods, and only started to do experiments when – after some deliberation – he was convinced that the strategy was correct. Then he set out to prove his ideas with systematically executed experiments. It is safe to say that his results

⁹ In Memory of Professor Endre Bíró (Recollections on Professor Endre Bíró). *Biokémia* (The Quarterly of the Hungarian Biochemical Society), XIII: 21-36 (1989)

were rock solid. (...) He led an exemplary life. He respected science very much indeed, and he never treated it as a means for career advancement. (...)

In the Institute he did not spare time and effort when his younger colleagues needed something explained. A professor at the helm does not always have time for junior researchers. However, Zebi was always available when needed. We had a maxim: « Don't worry, Zebi will explain it! ». (...)

As far as I am concerned, it was primarily him who got me started to think like a scientist. (...) He created and incomparably warm, humane atmosphere, which, like a family hearth, radiated its warmth onto us.”

The Bíró School at Eötvös Loránd University

In 1950 Pázmány Péter University adopted the name of the world-renowned physicist Loránd Eötvös, and in 1951 the Medical Faculty became a stand-alone medical school (today's Semmelweis University). In 1953, Endre Bíró was invited to organize the Animal Biochemistry Department at the Faculty of Natural Sciences of Eötvös Loránd University (ELTE). Shortly thereafter the authorities reversed this decision, and instead of an independent department, a small Biochemistry Research Unit was formed within the Department of Genetics, with only two members: Endre Bíró, and Béla Nagy (1927-2009). Nagy left for the United States in 1956 (and later received a PhD from Brandeis University, worked at Boston Biomedical Research Institute, published many papers on muscle proteins, and retired as a professor from the University of Cincinnati). Nagy was replaced by András Mühlrad as faculty member. From 1962 on, the research unit was able to hire more scientists (Miklós Bálint, György Hegyi, among others).

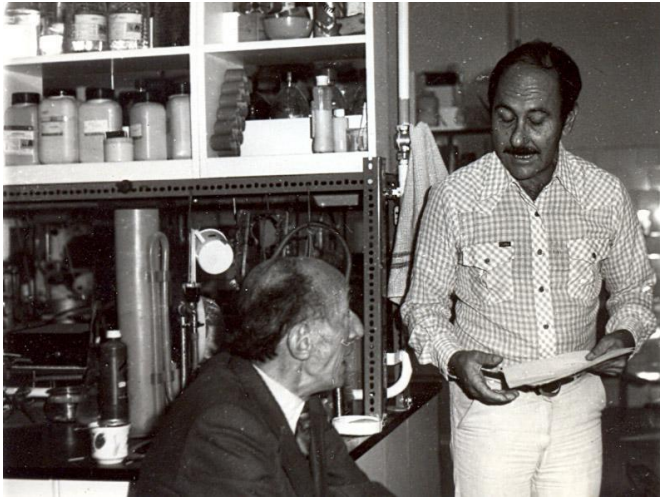
“It was a unique phenomenon that all new faculty members were former Bíró disciples, and this circumstance made possible to maintain the Department's unity, its coherence. This may have been the most significant result of Professor Bíró's mentorship.”

As Bíró himself noted:

“I had enormous luck. I did not just receive new staff members, I selected and reared them.”

Back then the research group was poorly equipped, but this was largely offset by the ingenuity of Endre Bíró. Based on his group's patented invention (Patent number 145.827), the Hungarian Optical Works produced the first Hungarian photometer, called UVIFOT, which operated both at visible and ultraviolet wavelengths. (Here is an anecdote about Zebi, the absent minded professor and the money he earned for the patent¹⁰: He has acquired a Citroen 2CV (“Deux Chevaux”, or popularly The Ugly Duckling). On his first drive, being a heavy smoker, a cigarette from between his lips dropped to the floor. He leaned forward to pick it up, and crashed into a tree; that was the last time he drove.)

¹⁰ György Hegyi, personal communication



Endre Bíró and György Hegyi in the Pushkin Street laboratory (ca 1980)

Instrument building and rebuilding (later under the guidance of György Hegyi) did not end with the photometer – there was a shaker constructed from an old Warburg instrument, the first UV lightbox in the 1980-s utilized the filter from an UVIFOT, and the Department's first spectrofluorometer started its life as a light scattering instrument. Finally, in 1968 the Biochemistry Research Unit became the Department of Biochemistry, independent of the Department of Genetics, and moved into spacious premises on the ground-floor and the basement of a university building

at 3 Pushkin Street. The long-awaited event was enthusiastically celebrated by faculty, staff, and students. 2018 is the 50st anniversary that Endre Bíró became the head of the newly established Department of Biochemistry; he held that post until his retirement in 1986.

Endre Bíró's research interest remained constant during his whole career. He deliberately followed the footsteps of Albert Szent-Györgyi by focusing on the biochemistry of muscle proteins. He, together with all his colleagues at the Department, pursued structure-function studies of myosin and actin. Professor Bíró had a good judgement to choose the most dedicated students and postdocs to join his group and expand his experimental ideas. He gave great independence to his associates, and never added his name to the author list of publications where he was not directly involved in the project (same attitude as that of Albert Szent-Györgyi).

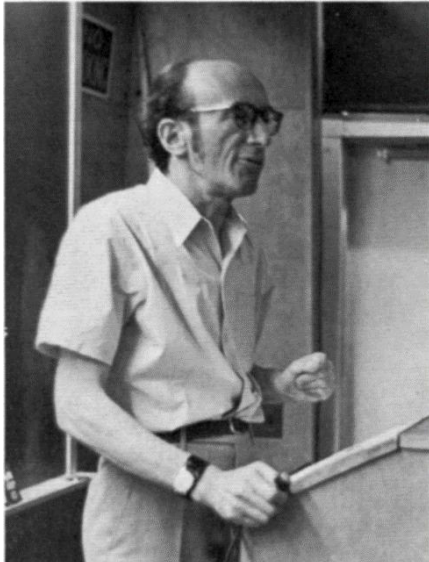
The scope of the present article does not allow to list the papers of all his colleagues, András Mührlad, Miklós Bálint, György Hegyi, Gabriella Kelemen, László Szilágyi, Ferenc Fábán, Katalin Pintér, Ágnes Jancsó, Katalin Ajtai, Gábor Mócz; a few highlights of their results follow.

Experiments in the '60s mostly dealt with various aspects, e.g. metal ion dependence of the ATPase of myofibrils, myosin and meromyosins (meromyosins were first described by Andrew Szent-Györgyi and John Gergely, see the chapters on their lives), as well as the role of the bound nucleotide of actin [16, 18, 23].

Of paramount importance were the systematic studies of the domain structure of myosin by limited proteolysis, initiated by Endre Bíró in 1964 [29, 38]. From the early 70s, a team led by Miklós Bálint published about 25 papers describing the „functional anatomy” of myosin: the relative position of the fragments and identification of their function [54]. László Szilágyi and György Hegyi used selective chemical modification to map the sites in actin that are involved in protein-protein interactions, and identified the nucleotide binding site by photolabeling [89]. All these achievements made the Bíró school highly recognized in

the international muscle community. Even by today's strict standards, the output from Bíró's Department of Biochemistry contributed a great deal to the good reputation of Hungarian biochemists.

Certainly one of the high points in Bíró's scientific career was his attendance of the famous 1972 Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology: *The Mechanism of Muscle*



Endre Bíró giving a talk at the Cold Spring Harbor Symposia in 1972 (courtesy of CSHL)

Contraction, organized by James Watson. It was here that Endre Bíró met again Albert Szent-Györgyi, after 25 years of separation. At this meeting Bíró presented results showing for the first time that all helical tail fragments of myosin can be fully renatured and reassociated to two-stranded coiled coils [39, 45]. Excerpt from the publication (with co-authors László Szilágyi and Miklós Bálint): [45]

“The functional role of the long, helical “tail” of the myosin molecule, however, can not be regarded as secondary. Aggregation of the myosin molecules to form the thick filaments secures the exact geometry of the heads relative to the thin filaments and thereby the transfer and “integration” of the mechanical force generated in the elementary cycles. This aggregation is based principally or perhaps uniquely on structural properties of the tail segment. Proteolytic fragmentation derives its interest from the fact that by this means one can make a sort of “anatomy” of this part of the molecule...”

He also attended the first Alpbach Muscle Meeting in 1974, organized by Ken Holmes and Hugh Huxley, in the outstandingly beautiful Tirolean village. Holmes recalls the presence of Bíró at the conference:

“(The meeting) took place in an insalubrious cellar room that was used by the local brass band for rehearsals. Somewhat to our surprise everyone with a name in muscle research turned up. Fumio Oosawa and Setsuro Ebashi came from Japan. Endre (NA) Biro from Budapest chain-smoked at the back...”

Some of the scientists who once worked in Bíró's Department of Biochemistry have pursued muscle research till this day, and have gone on to distinguished careers in Hungary or abroad. András Mühlrád immigrated to Israel in the early 70s, worked there and at the University of California, and is currently professor emeritus at Hebrew University, with over 150 publications to his name. Over the years he collaborated extensively with former colleagues Katalin Ajtai and György Hegyi. Katalin Ajtai has been a researcher at the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota since 1988. With Mühlrád they showed the role of reactive lysine residue, located at the interface of the catalytic and lever arm domains, in myosin activity.

“It is good to remember the days when as a beginner researcher I enthusiastically absorbed the knowledge that Professors Bíró and Mühlrád attempted to

transfer from the school of Albert Szent-Györgyi to the new generation of muscle biochemists. I believe that this is how I got started on a lifelong career in research, and I managed to combine structural and functional approaches and apply them together when introducing new experimental methods.”¹¹

It is no exaggeration to say that the overall atmosphere and the working relationship between the people in Bíró's department were exceptional. His department felt like an intellectual haven in the 80's "socialist" Hungary. There has been a general consensus that this was the reflection of the personality of Endre Bíró. He was low-key, open-minded, honest, and wise. He never rode any political wave, and never offended anybody intentionally. („The problem with your Department is that moral standards there are too high” - said once a fellow scientist.) He led by example. He inspired respect for his knowledge of science well beyond his own field – the librarian could not hide her surprise when the professor asked to borrow a book on fractals.

He never raised his voice, but simply by his presence brought forth „the better angels of our nature”. Here is Andras Mühlrad's recollection⁷:

“I have never known a researcher who was so much exempt from vanity or narrow-minded personal ambition. Bíró was always ready to help his students and colleagues with good advice. ...His contact with people was characterized by the fact that he naively always assumed the best of all the people he came into contact with. Therefore, he hardly had any enemies. This is something rare in science where so much moral frailty can be observed even amongst the best researchers.”

Professor Bíró believed that spending a year in a Western laboratory („under civilized conditions”, as he put it) was part of a scientist's proper training. Almost uniquely in those years (mid '70s and '80s) in Hungary the associates of “Bíró Prof” (as we colloquially called him), one after the other, went to the US. The generous host, who supported the visiting scholars at the Boston Biomedical Research Institute was John Gergely, another scientist from Albert Szent-Györgyi's group (see the chapter on his life). Interestingly, this was not a one way collaboration; a research scientist from BBRI, a Hungarian expatriate who left the country after 1956, Ferenc Sréter (1922-2012), spent a year at Bíró's Department in the '70s. The atmosphere at the Department of Biochemistry and the respect for Bíró had a major role in the fact that all of our colleagues who spent a year in the US between the mid-seventies and eighties returned to Hungary. Friendships were born that have lasted for many decades, often across borders.

It became a departmental tradition to have a New Year's Eve party on the last payday of the year, sometimes in the lab, later at somebody's house. It was on that occasion that Professor Bíró introduced his colleagues to the 12-year old kosher plum brandy, and eventually revealed the location of the store that carried it.

Besides research, teaching biochemistry to biology, and later also to chemistry and biophysics majors was a shared task in the Biochemistry Department. Bíró enjoyed working with

¹¹ K. Ajtai, personal communication

smart students (he got along particularly well with the biophysicists), took lecturing very seriously, and occasionally listened to his associates' lectures and provided advice. I have to mention another “first in Hungary”. He was the editor of the first really modern Biochemistry textbook for university students that was published in Hungarian.

Bíró received an Award from the Hungarian Academy of Science in 1977 and the State Order from the Presidential Council in 1988. He passed away in 1988 from complication of emphysema that was likely caused by his heavy smoking.

After his retirement László Gráf took over as Chairman of the Department of Biochemistry. Gráf used to work as a postgraduate student with Endre Bíró in the 60's studying the proteolytic fragments of the myosin rod. He returned to his *alma mater* after a successful career in the pharmaceutical industry and having spent years at UCSF in William Rutter's laboratory learning about protein engineering (he was also involved in the cloning of the insulin receptor there). After Gráf's term, László Nyitray followed as head of the Department. I also came from the school of Bíró, though indirectly; my thesis advisor was Miklós Bálint, who worked under Endre Bíró. Muscle protein studies remained at the forefront of research in the department, with newer and newer generations investigating the molecular basis of cell motility (our interest now goes beyond the main components of skeletal muscle, it includes non-muscle myosins and other motor proteins, like DNA helicases). Currently, László



Student laboratory at Eötvös Loránd University named in honor of Endre Bíró (inaugurated in 2008)

Nyitray, András Málnás-Csizmadia, and Mihály Kovács (former students of László Nyitray), György Hegyi, who is still doing active research, and many talented students successfully pursue research in this area, acknowledged by a recently received Academy Award from the Hungarian Academy of Sciences for their internationally recognized results in structure-function studies of motor proteins. We are proud to follow the footsteps of Endre Bíró, who followed the footsteps of Albert Szent-Györgyi in Budapest.

At the 40th anniversary of the foundation of Department of Biochemistry at Eötvös Loránd University, a student laboratory was named in honor of Endre Bíró.

Endre Bíró outside the laboratory

Endre Bíró met Ilka Gedő (1921-1985), a young painter and graphics artist, on New Year's Eve of 1945, and they got married next year. Mihály Bárány (see the chapter on his life) remembers the time he met Endre Bíró and her fiancée in the Szent-Györgyi lab⁷:

“Endre Bíró (Zebi) was Assistant Professor at that time and was a general favorite because he was friendly, unpretentious and enthusiastic. His painter fiancée visited him in the lab, while he was studying oxidative phosphorylation using kidney tissue slices. Ilka liked the way the Warburg flasks were swaying left and right, she found it amusing. I immediately recognized that if they get

married they would remain poor. And indeed, when later I was invited to their apartment it was not easy to sit down since there were not enough chairs.”



Ilka Gedő: The Reading Man (Portrait of E.B.), 1983 (private collection, ©The Estate of Ilka Gedő)

(Many, many years later, their home was a great chaos of myriads of books on science and arts, all kinds of artifacts and artworks all around the rooms, but remained sparsely furnished.) Ilka Gedő was a highly talented artist and they lived a life together in harmony where the two cultures became one. They had two children, Daniel and David. “Ilka Gedő is one of the solitary masters of Hungarian art. She is bound to neither the avant-garde nor any traditional trends. Her matchless creative method makes it impossible to compare her with other artists.”¹² Today Ilka Gedő is an internationally highly acclaimed artist, with works in major museums throughout the world, but her recognition came only after her death in 1985. Endre Bíró, who himself was an expert in arts and art theory, kept fighting for her recognition in his modest way. He lived to see this happen: in 1987 he was present at the opening of Ilka Gedő's the first retrospective exhibition at Hungary's largest exhibition hall (Hall of Art, “Műcsarnok”).

Endre Bíró's interests were not restricted to science and his wife's paintings. He was a member of a circle of artists, scientists and scholars that emerged around philosopher Lajos Szabó (1919-1988), who founded the Budapest School of the Philosophy of Dialogue. This was a sort of open school of intellectuals with a multi-disciplinary approach (cf. the “open laboratory” concept of Albert Szent-Györgyi, and the openness of Bíró's Department). Endre Bíró describes the circle around Lajos Szabó as a counter-cultural intellectuals:

“This circle was a subculture, indeed I am often inclined to name it a sect. But maybe this is an exaggeration... Anyhow, the really talented intellectuals found the means for getting rid of the shackles of bourgeois morality”¹³

¹² In: István Hajdu - Dávid Bíró *The Art of Ilka Gedő (1921-1985) Oeuvre Catalogue and Documents*, Gondolat Kiadó, Budapest, 2003

¹³ Biographical interview with Endre Bíró, quoted in Dávid Bíró: *Ilka Gedő – The Painter and Her Work (A Background Report)*, Budapest, 2014



Endre Bíró himself was a notable James Joyce scholar. He translated parts of the “non-translatable novel” *Finnegans Wake*. The translation with the accompanying scholarly essay first appeared in print in the former Yugoslavia, in the Hungarian literary monthly, *Híd* (Bridge) in 1964, then much later in Hungary, after the collapse of the old political system, in 1991. It was an impressive achievement to invent a Hungarian vocabulary for Joyce’s idiosyncratic language (We do not dare to “re-translate” into English Bíró’s masterpiece word inventions). According to literary experts, his translation had a significant impact on post-modern Hungarian prose.

Endre Bíró, the founding Professor of the Department of Biochemistry at Eötvös Loránd University, Budapest (Margit Gráber’s painting, which hangs in the library of the department.)

Acknowledgements:

We are thankful to Dávid Bíró for allowing us to use photos owned by the family and also for the written information on the life of Endre Bíró (*My Version of the Story (The Story of a Hungarian-Jewish Family)*). I am also indebted to him for reading the manuscript. Further thanks go to László Gráf, for writing an earlier biography on Endre Bíró in Hungarian.



Gráf László: AZ INTÉZET (1965)

Reggel tízkor ébredt. Meghagyta, hogy ne ébresszék. Ameddig alszik, alszik. Amit átal-szik, azt nem vehetik el tőle, az az övé. Végre felkelt, elhúzta a függönyt, és mint valami súlyos gyapotbála, rádőlt a szerda délelőtt. Eszébe jutott az Intézet, és a fal tükörben látta, hogy összeráncolódik a homloka.

Az első megállót gyalog tette meg, a másodikat lépésben. Nem sietett, harapta a ködöt, mint a vásári ember pálcikára csavart cukorvattáját.

Az Intézetbe pontosan tizenegykor lépett be. Ettől nem térhetett el. Az íratlan szabályok, mint valami mágia hatottak itt, és a centrifugazümmögés megfoghatatlan szövetében pókhálóként feszült a rend.

Régebbi időből tudta, hogy reggel hétkor jön a mosogató és a takarítónő, nyolckor a Laboráns, kilenckor a Tanársegédek, féltízkor az Adjunktus, tízkor a Professor és tizenegykor ő, a Szaklaboros. A későnjövés itt tudományos fokozat, itt csak az késhet, aki tud.

A Tanársegéddel, akivel együtt dolgozott, jól kijött. Középtermetű, erős állkapcsú fiú, ha összeszorította a fogait –gyakran állt így leengedett cigarettával a pH-stat előtt- az arca kemény elszántságot tükrözött. A Szaklaboros hajlamos volt elhinni, hogy jó barátok. Szerelmi kalandokat meséltek egymásnak, s a munka sodrában, közös várakozások műszerketyegésre hangolt izgalmai közepette néha odáig fajult kettejük kapcsolata, hogy bizonyos nótákat együtt énekeltek. A Tanársegéd feldobott egy dallamot és ő megvariálta. Cili, a Laboráns, ha éppen ott volt, rafinált csigákba csavart hajtornya alól bántóan nevetett. Ilyenkor a Tanársegéd restelkedve elhallgatott és cigarettázott. Cili civilben egy fodrász szalon modellje volt. Délután négyig azonban rendszerint krumplicukorszerű vegyszerdarabokat kopogtattott egy hatalmas porcelánmozsárban. A Szaklaboros néha segített, bár jobban szerette valamilyen távoli zugból nézni, mint vergődik a buzogány hosszú, fehér ujjai síkos szorításában. Általában szerette tekintetével simogatni a környezetét, a szőke, sietéstől kicsit mindig előrehajló Tanársegédnőt, az Adjunktust, aki bal kezét, mint valami becses műtárgyat íróasztala mappáján pihentette, míg a jobb lustán lapozta, csúsztatta, ropogtatta a fényes fotókópiákat.

Találkozásuk ritka perceiben egyedül a Professor törte át furcsa, tüzelő egyéniségének torpedórombolásával a Szaklaboros békés, egocentrikus világát. A kifejezés valójában találó, a Professor leginkább egy torpedóhoz hasonlított. Megmagyarázhatatlan belső nyugtalan-ság hajtotta egyik laborból a másikba, és ha valaki netán olyan ügynek akarta megnyerni, ami éppen nem foglalkoztatta, elemi erővel tört ki belőle a türelmetlenség. Még novemberben ismertette a Szaklaborossal a Témát, idegesen toporgott két laborasztal között, száraz szája sarkában nem parázslott, valósággal lángolt a cigaretta. A Szaklaborosnak úgy tűnt, hogy beszéd közben is állandóan harapja magába a füstöt, érdes, dohányszagú, derékbaszippantott szavai őt is lázba hozták.

A Szaklaboros végeredményben a Tanársegéd témájából kapott egy darabot, aki éppen doktori disszertációját írta. A dolgok ilyen összefüggése végülis nem érdekelte. A Témát önálló egésznek képzelte, és megfertőzte a becsvágy nevű betegség, melynek kórokozója valósággal hemzsegett a levegőben. Belevetette magát a munkába...

Egy bizonyos Anyagot kellett volna állandóan hűtött cső pépes töltetén szétválasztania. Az oszlopról távozó Anyag eloszlását egy írószerkezet rögzítette volna szüntelenül forgó papírtekercsen. Feladata csak annyi volt, hogy felvitte az Anyagot az oszlopra és cserélte a jeget a termosztátban. A dolgot egyszerűnek és mégis érdekesnek gondolta, mert a görbék alakjából fontos kérdésre várt választ.

A baj ott kezdődött, hogy az oszlopról egyáltalán nem jött le az Anyag. Először a töltetre gyanakodott, ráeresztette a sóoldatot, előírás szerinti sebességre állt és várt. És cserélte a jeget. Először egy zsákban törte súlyos fakalapáccsal apró darabokra, de amikor a zsák jégbe került foszlányai eltömtek a járatokat és rácsavarodtak a termosztát szívó propellerére, pléhedényben kezdte csapkodni a jégtáblákat. A várvavárt Anyag azonban nem hagyta el az oszlopot, a mutató unalmas piros-kék, piros-kék végtelent rajzolt a drága papírtekercsre. Az első hetekben szívósan és szisztematikusan dolgozott reggel kilenctől este hatig. Először az oszlopot készítette el, duplafalú üveghenger volt, a belső csőben ülepítette a töltetet, ügyelve, hogy mindig legyen folyadék felette. Két órát is várt, míg beállt az egyensúly az oldattal, aztán telehordta jéggel a termosztátot, beindította a motort, megszívta a nyomócsövet – fogába tépett a hideg – majd ráhúzta a hűtőköpeny alsó kimenetére. Az Anyagot vékony pipettával rétegezte a töltet fölé, várt, hogy beigya az oszlop, aztán óvatosan a pépes töltetre eresztette a mosófolyadékot.

Ötmilliliteres csövecskékbe gyűjtötte a frakciókolektor az átpréselődő levet, furcsa ketyyenéssel fordult a kerék, ilyenkor összecsréntenek a csövek, a billegő mutató pedig váltakozó írógépszalagokon kipötyögte a végtelent. Nem tudott egy helyben maradni, izgett-mozgott, millió ötleten törte a fejét, különböző járatokat taposott ki magának a Labor összevisszaságában, mániákusan róttá beidegzett ösvényeit centrifugák és spektroszkópok dzsungelében, és két percenként visszatért a műszerablakhoz, amelyen ködös foltokban kondenzált meleg lehelete.

Gyöngyözött az oszlop, a szánakozás egyforma könnycseppjeit buggyantotta a szivornyába a tefloncső vége. Folyt a mosólé mint a vér. És ez így ment napról-napra. Nyolcra majd hétre járt be, és még este kilenckor is rezgett a pléhlavór súlyos kalapácsa alatt. Zavart szempár bővölte az UV-rekorder rajtvonalon billegő mutatóját, de az konokul kitartott. Fél tízkor telefonáltak a portáról, hogy rövidesen leoltják a villanyt, kikapkodta a villásdugókat és ment.

Senkit sem lehetett azzal vádolni, hogy behajtották a dologba. A Professor nem várt gyors eredményt, és egyáltalán várt-e eredményt? Gyors vizitjei, mintha csak valamilyen tehetetlenség lendítette volna a szomszédos laborból súlyosabb problémák mellől, szelet kavartak, tétova kérdései nyomában hamu szállt a levegőben. A Szaklaboros magában a Tanársegédet okolta a tempóért. Ez a félreértés kezdetben éket vert közük és megzavarta az esti duetteket. Tény, hogy a Tanársegédnek voltak gesztusai, amelyekkel szította a tüzet, de ezek semmiképpen sem kötelezhették a Szaklaborost ekkora erőfeszítésre. Inkább csak arról volt szó, hogy értelme nem tudott lépést tartani fantasztikus akarásával, és ez feldühítette.

Csakazértis.

A düh tulajdonképpen célpont nélküli volt. Gyűlölte a Készüléket, az Intézetet, a Témát, a Diplomát. A négyedik hét végén jégpüfölés közben hirtelen átvillant az agyán, mi lenne, ha két kézre fogná a fakalapácsot, ordítva rávetné magát a frakciókolektorra és szétverne

mindenkit, aki védelmére kel. Persze ez csak tűnő indulat volt. Túlfeszített idegszállai gyakran rezonáltak fals hangokra. Más témáról valójában hallani sem akart, szerette a készüléket, a hét percenként zökkenő kollektort, a konok mutatót, a hűtököpeny hideg-nedves tapintását. A dolgok monoton reménytelensége néha sajátos módon Reményt ébresztett benne. Fantasztikus, hogy az emberi lélek milyen anyagiatlan kitartással tudja magából kitermelni ezt a szerteáradó, stimuláló érzést, a Reményt.

A Szaklaboros hegyesnél hegyesebb csúcsokról, nyálcsorogva végiglapozott amerikai reklámfüzetek eszményi kromatogramjairól álmodott. Hosszú ideig minden naptól azt a megváltó percet várta, amikor sziszegve, mint valami fürge sikló, kiszalad a mutató balra, aztán előkelő mértéktartással, kellemes ívet kanyarítva a papíron, visszatér eredeti helyére.

A Szaklaboros már régen nem borotválkozott, nem evett és keveset aludt. A beszéde zavart lett, a hangja fátyolos, szeme szürke gödrében furcsa tüzek égtek. Barátai sorra elmaradtak, bántó megnemértés gyűrűzött körülötte. A lány, akit szeretett, és akivel már csak este tíz után találkozhatott, egyszerűen otthagya, mert nem lehetett vele másról beszélni, mint a kollektorról, az Eredményeiről, amik még váratnak magukra, de már nem sokáig.

A várakozás állandó idegfeszültségében élt, nézte a mutatót és aprította a jeget... Csak még egy óra, csak még néhány perc... és az oszlop, mint valami bűvópatak nyelte az Anyagot.

1964. december 15-én délután öt óra hat perckor csoda történt. A professzor a Tanársegédet és a Szaklaborost egymás karjaiban találta. A készüléken különösebb elváltozás nyomai nem voltak láthatók, a szivornyába ugyanolyan közönyösen hullottak a cseppek, mint a hónap annyi más napján, ketyyenve fordult a frakciókollektor, a hűtővízben buborékok szálltak... A mutató akkor hatvanason állt, és sírt a Szaklaboros. Ezt követően két napig nem dolgozott. A harmadikon nekilátott, hogy megismételje a Kísérletet. Biztosította az azonos körülményeket, felvitte az Anyagot és lélegzetvisszafojtva figyelte az UV-rekordert. De a mutató aznap néma maradt. És negyed- és ötödnap is csak unalmas, egyenes pályáját rótt a végtelen papíron, semmi jelét nem adva annak, hogy emlékeznek a december 15-i kalandra.

A Szaklaborosban akkor mintha megszakadt volna valami. Kilencre, majd tízre, aztán tizenegyre kezdett járni. Megborotválkozott, viccet mesélt és nevetett, ölelő karjaiba visszafogadta a hétköznapiok kényelme.

Nem, a Reményt nem adta fel, csak valahogy fénye tört meg. Mintha elnapolta volna a beteljesülés terminusát, feszességéből engedett a Várakozás. Már nem sétált eszelősen az UV-rekorder ablaka előtt, higgadtan dolgozott, örült az ebédnek, kellemes borzongást váltott ki belőle Cili, a laboráns éles kacagása, maga is élcelődött és sörözött a Tanársegéddel. Az Adjunktussal több ízben meghányta-vetette a Témát, mintha valami idegen, súlyos tárgy emlegettek volna... És közben szaladt a mutató. Élete visszatért a rendes kerékvágásba, elhatalmasodott szenvedélyét és esztelen akarását kerékbe törte a hétköznapiok sodra. Mint egy kirakós játékban minden kocka, minden érzés és gondolat a maga helyére került.

Ezen a szerdai napon ezt átgondolta az UV-rekorder ablaka előtt guggolva. A mutató mereven állt a nullán, a teflon végéről zajtalanul gördültek a másodpercek és negyedóránként, mint egy öreg kakukkos óra, zöttyent a kerék.

A frakciókollektor őrlötte az Időt.

A Szaklaboros nem érezte, hogy hiába, nem tudta, hogy hiába- és talán nem is. Körülötte zajlott az élet és mindenki várt valamit. Zilált, össze-vissza életébe beépült ez a furcsa időgép, ritmust szabott zakatoló vágóvágóinak és ébren tartotta a Reményt. Mert a Remény mécsese nem aludt el, csak halványabban égett: sokáig kell, hogy kitarson a Láng.



Antal József rajza



Fotók

Tanszéki kirándulások, évfordulók



Tanszéki csoportkép 2000 karácsonyáról



*Hegyi Gyuri az örök tanszéki szakács
a Búbánat-völgyben (2006. május)*



*Kész a vacsora. (2013,
Balatonkenese)*



*A 70 éves Hegyi György
köszöntése Ócsán*



Balatonkenese, 2010



*A 40 éves Biokémiai
Tanszék köszöntésén
(2008)*



Karácsonyi köszöntés 2004-ben a tanszéki tárgyalóban



A 70 éves Gróf László köszöntése, külföldi vendégek társaságában (2012, Bercel)

PUBLIKÁCIÓS LISTA

2000-ig

1. **Bíró, N. A.** & Szent-Györgyi, A. G. (1949). The effect of actin and physico-chemical changes on the myosin ATP-ase system, and on washed muscle. *Hung Acta Physiol* **2**, 120-33.
2. **Bíró, E.** & Bárány, M. (1951). [Determination of nuclein bases of actin.]. *Kiserl Orvostud* **3**, 454-5.
3. Bárány, M., **Bíró, N. A.**, Molnár, J. & Straub, F. B. (1954). [The preparation of enzyme-free actin by precipitation with magnesium.]. *Acta Physiol Hung* **5**, 369-81.
4. Bárány, M., **Bíró, N. A.** & Molnár, J. (1954). [Reaction between actin and bivalent cations.]. *Acta Physiol Hung* **5**, 63-78.
5. **Bíró, N. A.**, & **Mühlrad, A.** (1960). Studies on the functional role of the myofibrils-bound nucleotide. I. Phosphorylation of the myofibril-bound nucleotide. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung* **18**, 85-94.
6. **Bíró, N. A.**, & **Mühlrad, A.** (1960). Studies on the functional role of the myofibril-bound nucleotide. II. Investigations on the metabolism of the bound phosphate fractions by the use of labeled P. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **18**, 95-102.
7. **Bíró, N. A.**, **Mühlrad, A.** & Dobronai, P. (1961). A simple and sensitive method for the estimation of inorganic phosphorous. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung* **18**, 247-252.
8. **Bíró, N. A.**, & **Mühlrad, A.** (1961). The binding of Ca by isolated myofibrils. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **18**, 272-278.
9. **Mühlrad, A.**, & Dénes, J. (1962). Information theory and protein synthesis (in Hungarian). *Biol. Kozl.* **10**, 97-109.
10. **Mühlrad, A.**, **Bíró, N. A.** & Vértes, K. (1962). Binding of Ca and Mg by functional structural proteins of muscle. *Acta Physiol Acad Sci Hung* **21**, 15-28.
11. **Bíró, N. A.**, **Mühlrad, A.**, Góbel, V. & Jáky, S. (1962). On the mechanism of substrate inhibition of myofibrillar ATPase. *Acta Physiol Acad Sci Hung* **21**, 9-13.
12. **Bíró, N. A.**, **Mühlrad, A.**, Góbel, V. & Jáky, S. (1962). Inhibition of myofibrillar ATPase activity by adenosine monophosphate. *Acta Physiol Acad Sci Hung* **21**, 1-8.
13. **Mühlrad, A.**, Jáky, S., & **Bíró, N. A.** (1963). The independence from the presence of relaxing factors of the substrate inhibition of myofibrillar ATPase. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung* **23**, 101-104.
14. **Mühlrad, A.**, **Fekete, G.** & **Bíró, N. A.** (1964). Inhibition By Magnesium Of Myofibrillar ATP-ase. *Acta Physiol Acad Sci Hung* **25**, 319-23.
15. **Mühlrad, A.**, **Fekete, G.** & **Bíró, N. A.** (1964). Edta Inhibition Of Myofibrillar ATP-Ase. *Acta Physiol Acad Sci Hung* **25**, 325-32.
16. **Mühlrad, A.**, **Fábián, F.** & **Bíró, N. A.** (1964). On The Activation Of Myosin ATPase By EDTA. *Biochim Biophys Acta* **89**, 186-8.
17. **Mühlrad, A.**, **Bálint, M.** & **Bíró, N. A.** (1964). Uptake Of Labelled Inorganic Phosphorus By Myofibrils And Myosin. *Acta Physiol Acad Sci Hung* **25**, 339-50.
18. **Bencsáth, A. F.** & **Bíró, N. A.** (1964). Nucleotide Changes During The Extraction Of Actin. *Acta Physiol Acad Sci Hung* **25**, 333-8.
19. **Mühlrad, A.**, **Kovács, M.** & **Hegyi, G.** (1965). The role of Mg²⁺ in the contraction and adenosine triphosphatase activity of myofibrils. *Biochim Biophys Acta* **107**, 567-78.
20. **Mühlrad, A.** & **Hegyi, G.** (1965). The role of CA²⁺ in the adenosine triphosphatase activity of myofibrils. *Biochim Biophys Acta* **105**, 341-51.

21. **Bíró, N. A., Bálint, M., & Gráf, L.** (1966). Studies on protein complexes of muscle by means of proteolysis II. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **1**, 115-126.
22. **Mühlrad, A., Hegyi, Gy., Tóth, G.** (1967). Effect of diethylpyrocarbonate on proteins. I. Reaction of diethylpyrocarbonate with amino acids. *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung* **2**, 19-29.
23. **Mühlrad, A., Boskó, S. & Bíró, N. A.** (1967). The adenosine triphosphatase activity of the meromyosins. *Biochim Biophys Acta* **132**, 138-44.
24. **Mühlrad, A., Corsi, A. & Granata, A. L.** (1968). Studies on the properties of chemically modified actin. I. Photooxidation, succinylation, nitration. *Biochim Biophys Acta* **162**, 435-43.
25. **Mühlrad, A.** (1968). Studies on the properties of chemically modified actin. II. Trinitrophenylation. *Biochim Biophys Acta* **162**, 444-51.
26. **Hegyi, G., Mühlrad, A.** (1968). Effect of diethylpyrocarbonate on proteins. II. On the role of histidyl residues in heavy meromyosin ATPase. *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung* **30**, 425-430.
27. **Gráf, L., Bíró, N. A. & Kovács, P.** (1968). Studies on protein complexes of muscle by means of proteolysis. IV. Further data on the tryptic digestion of myosin in the presence of Ca²⁺ ions. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **3**, 239-46.
28. **Fábián, F. & Mühlrad, A.** (1968). Effect of trinitrophenylation on myosin ATPase. *Biochim Biophys Acta* **162**, 596-603.
29. **Bálint, M., Szilágyi, L., Fekete, G., Blazso, M. & Bíró, N. A.** (1968). Studies on proteins and protein complexes of muscle by means of proteolysis. V. Fragmentation of light meromyosin by trypsin. *J Mol Biol* **37**, 317-30.
30. **Mühlrad, A., Hegyi, G. & Horányi, M.** (1969). Studies on the properties of chemically modified actin. 3. Carbethoxylation. *Biochim Biophys Acta* **181**, 184-90.
31. **Kelemen, G. S. & Mühlrad, A.** (1969). Effect of monovalent cations on myosin ATPase. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **4**, 349-56.
32. **Mühlrad, A. & Fábián, F.** (1970). Effects of substrate and substrate analogues on the trinitrophenylation of myosin. *Biochim Biophys Acta* **216**, 422-7.
33. **Mühlrad, A., Ajtai, K. & Fábián, F.** (1970). Reaction of myosin with salicylaldehyde. II. Effect of salicylation of the ATPase activity of myosin. *Biochim Biophys Acta* **205**, 355-60.
34. **Mühlrad, A., Ajtai, K. & Fábián, F.** (1970). Reaction of myosin with salicylaldehyde. I. The effect of salicylaldehyde on the physicochemical properties of myosin. *Biochim Biophys Acta* **205**, 342-54.
35. **Bálint, M., Schaefer, A. & Bíró, N. A.** (1970). The subunit structure of light-meromyosin. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **5**, 45-8.
36. **Kuleva, N. V., Mühlrad, A., Panteleeva, N.S.** (1971). Effect of p-Nitrothiophenylation of myosin on isotope exchange of oxygen in myosin ATP-H₂O¹⁸ system. *Biochimija* **36**, 857-863.
37. **Kelemen, G. S. & Mühlrad, A.** (1971). The kinetics of activation of myosin ATPase by monovalent cations. *Biochim Biophys Acta* **235**, 503-10.
38. **Bálint, M., Schaefer, A., Bíró, N. A., Menczel, L & Fejes, E.** (1971). Studies on proteins and protein complexes of muscle by means of proteolysis. VII. The presence of an alkaline earth metal sensitive site or sites in the heavy meromyosin part of myosin as revealed by proteolysis. *Physiol Chem Phys* **1971**, 455-466.
39. **Szilágyi, L., Bálint, M. & Bíró, N. A.** (1972). Specific reassociation of the polypeptide subunit chains of helical myosin fragments. *FEBS Lett* **21**, 149-153.
40. **Mühlrad, A., Nagy, I.** (1972). Maleylation of myosin. *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung* **7**, 47-54.

41. **Bálint, M., Schaefer, A., Menczel, L., Fejes, E. & Bíró, N. A.** (1972). Studies on proteins and protein complexes of muscle by means of proteolysis. 8. Characterization of the helical fragments derived from heavy meromyosin. *Physiol Chem Phys* **4**, 88-102.
42. **Bálint, M., Menczel, L., Fejes, E. & Szilágyi, L.** (1972). Studies on proteins and protein complexes of muscle by means of proteolysis. IX. Digestion of myosin by dissolved papain. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **7**, 215-26.
43. **Mühlrad, A. & Ferencz, K.** (1973). Studies on the properties of chemically modified actin IV: activation of myosin ATPase by actin and trinitrophenylated actin. *Physiol Chem Phys* **5**, 13-26.
44. Faragó, A., Antoni, F., Takáts, A. & **Fábián, F.** (1973). Adenosine 3':5'-monophosphate-dependent and independent histone kinases isolated from human tonsillar lymphocytes. *Biochim Biophys Acta* **297**, 517-26.
45. **Bíró, E. N. A., Szilágyi, L. & Bálint, M.** (1973). Studies on the helical segment of the myosin molecule. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* **37**, 50-63.
46. **Bíró, E. N., Coelho, R., Ehrlich, E., Guillain, F. & Dvonc, C.** (1973). Preparation of the enzymatically active subfragment of myosin by proteolysis of myofibrils. *Eur J Biochem* **40**, 527-31.
47. Takáts, A., Faragó, A., Antoni, F. & **Fábián, F.** (1974). Adenosine 3':5'-monophosphate dependent protein kinase isolated from rat Harderian gland. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **9**, 33-41.
48. **Hegyí, G., Premecz, G., Sain, B. & Mühlrad, A.** (1974). Selective carbethoxylation of the histidine residues of actin by diethylpyrocarbonate. *Eur J Biochem* **44**, 7-12.
49. Faragó, A., Antoni, F. & **Fábián, F.** (1974). Histone kinases and cyclic AMP-binding capacity of nuclei of human tonsillar lymphocytes. *Biochim Biophys Acta* **370**, 459-67.
50. Sreter, F. A., **Bálint, M.** & Gergely, J. (1975). Structural and functional changes of myosin during development: comparison with adult fast, slow and cardiac myosin. *Dev Biol* **46**, 317-25.
51. **Kelemen, G. S. & Magyar, M.** (1975). The role of alkalication in formation and decomposition of myosin-ATP complex. *Biochim Biophys Acta* **384**, 508-15.
52. Garamvölgyi, N., **Váczy, K. & Bíró, E. N.** (1975). Microscopic observations on the interaction of heavy meromyosin-S-1 and actin in myofibrils. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **10**, 267-75.
53. Faragó, A., Romhányi, T., Antoni, F., Takáts, A. & **Fábián, F.** (1975). The phosphorylated site of calf thymus F2b histone by the cyclic AMP-dependent protein kinase. *Nature* **254**, 88.
54. **Bálint, M., Sreter, F. A., Wolf, I., Nagy, B. & Gergely, J.** (1975). The substructure of heavy meromyosin. The effect of Ca²⁺ and Mg²⁺ on the tryptic fragmentation of heavy meromyosin. *J Biol Chem* **250**, 6168-77.
55. **Bálint, M., Sreter, F. A. & Gergely, J.** (1975). Fragmentation of myosin by papain--studies on myosin from adult fast and slow skeletal and cardiac, and embryonic muscle. *Arch Biochem Biophys* **168**, 557-66.
56. Karaidashov, E. A., **Bíró, N. A.** & Panteleeva, N. S. (1976). [18 O-exchange reactions catalyzed by subfragment 1 of myosin molecule]. *Biokhimiia* **41**, 1454-9.
57. **Hegyí, G.; Cséke, C; Fábián, F** (1976) Investigation of tryptophyl residues of actin. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **11**, 221-22.
58. Garamvölgyi, N., **Váczy, K. & Bíró, E. N.** (1976). Electron microscopic observations on the interaction of the myosin head subunit with actin in myofibrils. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **11**, 279-86.

59. Panteleeva, N. S., **Bíró, N. A.**, Karandashov, E. A., **Fábián, F.**, Krasovskaya, I. E., Kuleva, N. V. & Skvortsevich, E. G. (1977). 18O-exchange catalyzed by myosin, heavy meromyosin, heavy meromyosin subfragment 1 and their complexes with actin. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **12**, 37-44.
60. Long, L., **Fábián, F.**, Mason, D. T. & Wikman-Coffelt, J. (1977). A new cardiac myosin characterized from the canine atria. *Biochem Biophys Res Commun* **76**, 626-35.
61. **Fábián, F.**, Mason, D. T. & Wikman-Coffelt, J. (1977). Calcium binding properties of cardiac and skeletal muscle myosins. *FEBS Lett* **81**, 381-5.
62. Higuchi, M., **Fábián, F.**, Wandzilak, T., Jr., Mason, D. T. & Wikman-Coffelt, J. (1978). Dissociation of light chains from cardiac myosin. *Eur J Biochem* **92**, 317-23.
63. **Fábián, F.** & **Szilágyi, L.** (1978). Isolation of the C-terminal peptides of rabbit skeletal myosin. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **13**, 1-5.
64. **Bálint, M.**, **Wolf, I.**, **Tarcsafalvi, A.**, Gergely, J. & Sreter, F. A. (1978). Location of SH-1 and SH-2 in the heavy chain segment of heavy meromyosin. *Arch Biochem Biophys* **190**, 793-9.
65. Wikman-Coffelt, J., Higuchi, M., **Fábián, F.** & Mason, D. T. (1979). Comparison of Mg²⁺ vs Ca²⁺, K⁺ and actin-activation of myosin after trinitrophenylation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **25**, 565-75.
66. **Szilágyi, L.**, **Bálint, M.**, Sreter, F. A. & Gergely, J. (1979). Photoaffinity labelling with an ATP analog of the N-terminal peptide of myosin. *Biochem Biophys Res Commun* **87**, 936-45.
67. **Bíró, E. N.** & Venyaminov, S. Y. (1979). Depolymerization of actin in concentrated solutions of divalent metal chlorides. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **14**, 31-42.
68. **Ajtai, K.**, **Dankó, S.**, **Harsányi, V.** & **Bíró, E. N.** (1979). Thymus actin: preparation and characterization. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **14**, 43-52.
69. Wikman-Coffelt, J., **Fábián, F.** & Mason, D. T. (1980). Freezing and thawing of myosin with no alteration in ATPase activity. *Prep Biochem* **10**, 97-101.
70. **Pintér, K.**, **Jancsó, A.** & **Bíró, E. N.** (1980). A simple procedure for the preparation of electrophoretically homogeneous alpha-actin from rabbit muscle. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **15**, 217-22.
71. **Hegyí, G.** & Venyaminov, S. Y. (1980). Absence of gross changes in the secondary structure of actin at G→F transition. *FEBS Lett* **109**, 134-6.
72. Uher, F., **Jancsó, A.**, **Sándor, M.**, **Pintér, K.**, **Bíró, E. N. A.**, Gergely, J. (1981). Interaction between actomyosin complexes and Fc receptors on human peripheral mononuclear blood cells. *Immunology Lett* **2**, 213-217.
73. **Mócz, G.**, **Szilágyi, L.**, **Bíró, E. N.** & **Bálint, M.** (1981). The mechanism of limited tryptic proteolysis of heavy meromyosin as revealed by peptide analysis. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung* **16**, 31-9.
74. **Szilágyi, L.** & Lu, R. C. (1982). Changes of lysine reactivities of actin in complex with myosin subfragment-1, tropomyosin and troponin. *Biochim Biophys Acta* **709**, 204-11.
75. **Mócz, G.**, **Bíró, E. N.** & **Bálint, M.** (1982). Crosslinking by thiol disulfide interchange of 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid)-treated light chain and heavy chain of rabbit skeletal myosin. *Eur J Biochem* **126**, 603-9.
76. **Ajtai, K.**, **Szilágyi, L.** & **Bíró, E. N.** (1982). Study of the structure of HMM. Vanadate complex. *FEBS Lett* **141**, 74-7.
77. **Nyitray, L.**, **Mócz, G.**, **Szilágyi, L.**, **Bálint, M.**, Lu, R. C., Wong, A. & Gergely, J. (1983). The proteolytic substructure of light meromyosin. Localization of a region responsible for the low ionic strength insolubility of myosin. *J Biol Chem* **258**, 13213-20.
78. **Ajtai, K.** & Venyaminov, S. (1983). CD study of the actin DNase I complex. *FEBS Lett* **151**, 94-6.

79. **Ajtai, K., Tuka, K. & Bíró, E. N.** (1983). The activation of human platelet adenylate cyclase by vanadate. *Thromb Res* **29**, 371-6.
80. **Mócz, G., Szilágyi, L.,** Chen Lu, R., **Fábián, F., Bálint, M. & Gergely, J.** (1984). Effect of nucleotides, divalent cations and temperature on the tryptic susceptibility of myosin subfragment 1. *Eur J Biochem* **145**, 221-9.
81. **Mócz, G. & Bálint, M.** (1984). Use of cationic detergents for polyacrylamide gel electrophoresis in multiphasic buffer systems. *Anal Biochem* **143**, 283-92.
82. **Strzelecka-Golaszewska, H., Nyitray, L. & Bálint, M.** (1985). Paracrystalline assemblies of light meromyosins with various chain weights. *J Muscle Res Cell Motil* **6**, 641-58.
83. **Páldi-Haris, P., Gráf, L., Kenessey, A. & Lang, T.** (1985). Enhancement of low affinity [3H]GABA binding by diazepam and a new 2,3-benzodiazepine. *Eur J Pharmacol* **109**, 305-6.
84. **Nyitray, L., Mócz, G. & Bálint, M.** (1985). Localization of a new proteolytic site accessible in oxidized myosin rod. *FEBS Lett* **181**, 353-6.
85. **Horváth, K., Gráf, L., Walcz, E., Bodanszky, H. & Schuler, D.** (1985). Naloxone antagonises effect of alpha-gliadin on leucocyte migration in patients with coeliac disease. *Lancet* **2**, 184-5.
86. **Gráf, L., Páldi, A. & Patthy, A.** (1985). Action of neutral metalloendopeptidase ("enkephalinase") on beta-endorphin. *Neuropeptides* **6**, 13-9.
87. **Pintér, K., Lu, R. C. & Szilágyi, L.** (1986). Thermal stability of myosin subfragment-1 decreases upon tryptic digestion in the presence of nucleotides. *FEBS Lett* **200**, 221-5.
88. **Horváth, K., Gráf, L., Walcz, E., Bodanszky, H. & Horn, G.** (1986). [Opioid activity of gliadin in the leukocyte migration inhibition test]. *Orv Hetil* **127**, 317-9.
89. **Hegyí, G., Szilágyi, L. & Elzinga, M.** (1986). Photoaffinity labeling of the nucleotide binding site of actin. *Biochemistry* **25**, 5793-8.
90. **Gráf, L., Horváth, K., Berzetei, I. & Antoni, F.** (1986). [Gliadin and gliadophins: studies of structure and mechanism of action in lymphocytes in children with celiac disease]. *Orv Hetil* **127**, 3105-10.
91. **Redowicz, M. J., Szilágyi, L. & Strzelecka-Golaszewska, H.** (1987). Conformational transitions in the myosin head induced by temperature, nucleotide and actin. Studies on subfragment-1 of myosins from rabbit and frog fast skeletal muscle with a limited proteolysis method. *Eur J Biochem* **165**, 353-62.
92. **Payan, D. G., Horváth, K. & Gráf, L.** (1987). Specific high-affinity binding sites for a synthetic gliadin heptapeptide on human peripheral blood lymphocytes. *Life Sci* **40**, 1229-36.
93. **Páldi, A., Móra, M., Bajusz, S. & Gráf, L.** (1987). Inhibition of angiotensin-converting enzyme by angiotensin I analogue peptide inhibitors. A kinetic study. *Int J Pept Protein Res* **29**, 746-54.
94. **Kenessey, A., Gráf, L., Páldi-Haris, P. & Lang, T.** (1987). Interaction of 2,3-benzodiazepines with peripheral benzodiazepine receptors. *Pharmacol Res Commun* **19**, 1-14.
95. **Gráf, L., Horváth, K., Walcz, E., Berzetei, I. & Burnier, J.** (1987). Effect of two synthetic alpha-gliadin peptides on lymphocytes in celiac disease: identification of a novel class of opioid receptors. *Neuropeptides* **9**, 113-22.
96. **Gráf, L., Craik, C. S., Patthy, A., Roczniak, S., Fletterick, R. J. & Rutter, W. J.** (1987). Selective alteration of substrate specificity by replacement of aspartic acid-189 with lysine in the binding pocket of trypsin. *Biochemistry* **26**, 2616-23.
97. **Sprang, S. R., Fletterick, R. J., Gráf, L., Rutter, W. J. & Craik, C. S.** (1988). Studies of specificity and catalysis in trypsin by structural analysis of site-directed mutants. *Crit Rev Biotechnol* **8**, 225-36.

98. **Hegyi, G., Szilágyi, L. & Belágyi, J.** (1988). Influence of the bound nucleotide on the molecular dynamics of actin. *Eur J Biochem* **175**, 271-4.
99. **Gráf, L., Jancsó, A., Szilágyi, L., Hegyi, G., Pintér, K., Náray-Szabó, G., Hepp, J., Medzihradsky, K. & Rutter, W. J.** (1988). Electrostatic complementarity within the substrate-binding pocket of trypsin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**, 4961-5.
100. **Gráf, L., Hegyi, G., Likó, I., Hepp, J., Medzihradsky, K., Craik, C. S. & Rutter, W. J.** (1988). Structural and functional integrity of specificity and catalytic sites of trypsin. *Int J Pept Protein Res* **32**, 512-8.
101. **Gráf, L., Boldogh, I., Szilágyi, L. and Rutter, W.J.** (1988). Redesigning the substrate specificity of trypsin: can trypsin be converted to a chymotrypsin-like protease? In *Protein Structure-Function* (Zaidi, Z. H., Abbasi, A. and Smith, D.L., ed.), pp. 49-55. TWEL Publishers, Karachi, New York and London.
102. **Gráf, L.** (1988). The biochemistry of neuropeptides. In *The basis of neurochemistry* (Magyar, K. a. V., E.S., ed.), pp. 284-319. Medicina, Budapest.
103. **Sárközi, E. & Szilágyi, L.** (1989). The modification of essential lysine residues for actin binding of myosin subfragment-1 by pyridoxal-5'-phosphate. *Acta Biochim Biophys Hung* **24**, 317-24.
104. **Rónai, A. Z.** (1990). Inhibition of neurotransmission by angiotensin I and II in rabbit isolated ear artery. *Eur J Pharmacol* **179**, 281-6.
105. **Nyitray, L. , Goodwin, E. B. & Szent-Györgyi, A. G.** (1990). Nucleotide sequence of full length cDNA for a scallop striated muscle myosin heavy chain. *Nucleic Acids Res* **18**, 7158.
106. **Kwon, H., Goodwin, E. B., Nyitray, L. , Berliner, E., O'Neill-Hennessey, E., Melandri, F. D. & Szent-Györgyi, A. G.** (1990). Isolation of the regulatory domain of scallop myosin: role of the essential light chain in calcium binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**, 4771-5.
107. **Hollósi, M., Süli-Vargha, H., Medzihradsky, K., Fasman, G. D., Kunos, G. & Gráf, L.** (1990). Structural determinants of the binding of gliadin fragments to human peripheral blood lymphocytes. *Neuropeptides* **17**, 111-6.
108. **Nyitray, L. , Goodwin, E. B. & Szent-Györgyi, A. G.** (1991). Complete primary structure of a scallop striated muscle myosin heavy chain. Sequence comparison with other heavy chains reveals regions that might be critical for regulation. *J Biol Chem* **266**, 18469-76.
109. **Hedstrom, L., Gráf, L., Stewart, C. B., Rutter, W. J. & Phillips, M. A.** (1991). Modulation of enzyme specificity by site-directed mutagenesis. *Methods Enzymol* **202**, 671-87.
110. **Hegyi, G., Michel, H., Shabanowitz, J., Hunt, D. F., Chatterjie, N., Healy-Louie, G. & Elzinga, M.** (1992). Gln-41 is intermolecularly cross-linked to Lys-113 in F-actin by N-(4-azidobenzoyl)-putrescine. *Protein Sci* **1**, 132-44.
111. **Gráf, L.** (1992). The activation domain of trypsin and chymotrypsin may govern substrate specific catalysis. *Faraday Discuss. Chem. Soc* **93**, 135.
112. **Polgár, L., Erdélyi, F., Hajnal, E., Lów, M., Gráf, L. & Korant, B. D.** (1993). Separation of native and truncated forms of poliovirus protease 3C produced in Escherichia coli. *Biochem J* **290** (Pt 3), 797-800.
113. **Pál, G., Sprengel, G., Patthy, A. & Gráf, L.** (1994). Alteration of the specificity of ecotin, an E. coli serine proteinase inhibitor, by site directed mutagenesis. *FEBS Lett* **342**, 57-60.
114. **Nyitray, L. , Jancsó, A., Ochiai, Y., Gráf, L. & Szent-Györgyi, A. G.** (1994). Scallop striated and smooth muscle myosin heavy-chain isoforms are produced by alternative RNA splicing from a single gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**, 12686-90.
115. **Málnási-Csizmadia, A., Bonet-Kerrache, A., Nyitray, L. & Mornet, D.** (1994). Purification and properties of caldesmon-like protein from molluscan smooth muscle. *Comp Biochem Physiol Biochem Mol Biol* **108**, 59-63.

116. Enyedi, P., Szabadkai, G., Horváth, A., **Szilágyi, L., Gráf, L.** & Spat, A. (1994). Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor subtypes in adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology* **134**, 2354-9.
117. **Kaslik, G., Patthy, A., Bálint, M. & Gráf, L.** (1995). Trypsin complexed with alpha 1-proteinase inhibitor has an increased structural flexibility. *FEBS Lett* **370**, 179-83.
118. **Gráf, L.** (1995). The structural basis of serine protease action: the fourth dimension. In *Natural Sciences and Human Thought* (Zwilling, R., ed.), pp. 139-148. Springer-Verlag, Heidelberg.
119. Vibert, P., York, M. L., Castellani, L., Edelstein, S., Elliott, B. & **Nyitrai, L.** (1996). Structure and distribution of mini-titins. *Adv Biophys* **33**, 199-209.
120. **Venekei, I., Szilágyi, L., Gráf, L.** & Rutter, W. J. (1996). Attempts to convert chymotrypsin to trypsin. *FEBS Lett* **383**, 143-7.
121. **Venekei, I., Hedstrom, L.** & Rutter, W. J. (1996). A rapid and effective procedure for screening protease mutants. *Protein Eng* **9**, 85-93.
122. **Venekei, I., Gráf, L.** & Rutter, W. J. (1996). Expression of rat chymotrypsinogen in yeast: a study on the structural and functional significance of the chymotrypsinogen propeptide. *FEBS Lett* **379**, 139-42.
123. Perreault-Micale, C. L., Kalabokis, V. N., **Nyitrai, L.** & Szent-Györgyi, A. G. (1996). Sequence variations in the surface loop near the nucleotide binding site modulate the ATP turnover rates of molluscan myosins. *J Muscle Res Cell Motil* **17**, 543-53.
124. **Pál, G., Szilágyi, L. & Gráf, L.** (1996). Stable monomeric form of an originally dimeric serine proteinase inhibitor, ecotin, was constructed via site directed mutagenesis. *FEBS Lett* **385**, 165-70.
125. **Málnási-Csizmadia, A.** & Sanchez, A.J. (1996). The Schrödinger cat at hand. *Science* **273**, 859.
126. **Várallyay, E., Lengyel, Z., Gráf, L. & Szilágyi, L.** (1997). The role of disulfide bond C191-C220 in trypsin and chymotrypsin. *Biochem Biophys Res Commun* **230**, 592-6.
127. **Kaslik, G., Kardos, J., Szabó, E., Szilágyi, L., Závodszy, P., Westler, W. M., Markley, J. L. & Gráf, L.** (1997). Effects of serpin binding on the target proteinase: global stabilization, localized increased structural flexibility, and conserved hydrogen bonding at the active site. *Biochemistry* **36**, 5455-64.
128. Závodszy, P., **Kardos, J., Svingor & Petsko, G. A.** (1998). Adjustment of conformational flexibility is a key event in the thermal adaptation of proteins. *Proc Natl Acad Sci US A* **95**, 7406-11.
129. **Várallyay, E., Pál, G., Patthy, A., Szilágyi, L. & Gráf, L.** (1998). Two mutations in rat trypsin confer resistance against autolysis. *Biochem Biophys Res Commun* **243**, 56-60.
130. **Málnási-Csizmadia, A., Shimony, E., Hegyi, G., Szent-Györgyi, A. G. & Nyitrai, L.** (1998). Dimerization of the head-rod junction of scallop myosin. *Biochem Biophys Res Commun* **252**, 595-601.
131. Lengyel, Z., **Pál, G.** & Sahin-Tóth, M. (1998). Affinity purification of recombinant trypsinogen using immobilized ecotin. *Protein Expr Purif* **12**, 291-4.
132. Kim, E., Phillips, M., **Hegyi, G., Mühlrad, A. & Reisler, E.** (1998). Intrastrand cross-linked actin between Gln-41 and Cys-374. II. Properties of cross-linked oligomers. *Biochemistry* **37**, 17793-800.
133. Kim, E., Bobkova, E., Miller, C. J., Orlova, A., **Hegyi, G., Egelman, E. H., Mühlrad, A. & Reisler, E.** (1998). Intrastrand cross-linked actin between Gln-41 and Cys-374. III. Inhibition of motion and force generation with myosin. *Biochemistry* **37**, 17801-9.
134. **Hegyi, G., Mak, M., Kim, E., Elzinga, M., Mühlrad, A. & Reisler, E.** (1998). Intrastrand cross-linked actin between Gln-41 and Cys-374. I. Mapping of sites cross-linked in F-actin by N-(4-azido-2-nitrophenyl) putrescine. *Biochemistry* **37**, 17784-92.

135. Szabó, E., Böcskei, Z., Náray-Szabó, G. & Gráf, L. (1999). The three-dimensional structure of Asp189Ser trypsin provides evidence for an inherent structural plasticity of the protease. *Eur J Biochem* **263**, 20-6.
136. Sahin-Tóth, M., Gráf, L. & Tóth, M. (1999). Trypsinogen stabilization by mutation Arg117-->His: a unifying pathomechanism for hereditary pancreatitis? *Biochem Biophys Res Commun* **264**, 505-8.
137. Málnási-Csizmadia, A., Hegyi, G., Tölgyesi, F., Szent-Györgyi, A. G. & Nyitray, L. (1999). Fluorescence measurements detect changes in scallop myosin regulatory domain. *Eur J Biochem* **261**, 452-8.
138. Malik, Z., Amir, S., Pál, G., Buzás, Z., Antal, J., Szilágyi, Z., Vekey, K., Asbóth, B., Patthy, A. & Gráf, L. (1999). Proteinase inhibitors from desert locust, *Schistocerca gregaria*: engineering of both P(1) and P(1)' residues converts a potent chymotrypsin inhibitor to a potent trypsin inhibitor. *Biochim Biophys Acta* **1434**, 143-50.
139. Kaslik, G., Westler, W. M., Gráf, L. & Markley, J. L. (1999). Properties of the His57-Asp102 dyad of rat trypsin D189S in the zymogen, activated enzyme, and alpha1-proteinase inhibitor complexed forms. *Arch Biochem Biophys* **362**, 254-64.
140. Kardos, J., Bódi, A., Závodszy, P., Venekei, I. & Gráf, L. (1999). Disulfide-linked propeptides stabilize the structure of zymogen and mature pancreatic serine proteases. *Biochemistry* **38**, 12248-57.
141. Hudáky, P., Kaslik, G., Venekei, I. & Gráf, L. (1999). The differential specificity of chymotrypsin A and B is determined by amino acid 226. *Eur J Biochem* **259**, 528-33.

2000

142. Yamada, A., Yoshio, M., Oiwa, K. & Nyitray, L. (2000). Catchin, a novel protein in molluscan catch muscles, is produced by alternative splicing from the myosin heavy chain gene. *J Mol Biol* **295**, 169-78.
143. Tomilin, A., Reményi, A., Lins, K., Bak, H., Leidel, S., Vriend, G., Wilmanns, M. & Scholer, H. R. (2000). Synergism with the coactivator OBF-1 (OCA-B, BOB-1) is mediated by a specific POU dimer configuration. *Cell* **103**, 853-64.
144. Málnási-Csizmadia, A., Woolley, R. J. & Bagshaw, C. R. (2000). Resolution of conformational states of Dictyostelium myosin II motor domain using tryptophan (W501) mutants: implications for the open-closed transition identified by crystallography. *Biochemistry* **39**, 16135-46.
145. Galántai, R., Bárdos-Nagy, I., Módos, K., Kardos, J., Závodszy, P. & Fidy, J. (2000). Serum albumin-lipid membrane interaction influencing the uptake of porphyrins. *Arch Biochem Biophys* **373**, 261-70.
146. Eli-Berchoer, L., Hegyi, G., Patthy, A., Reisler, E. & Mühlrad, A. (2000). Effect of intramolecular cross-linking between glutamine-41 and lysine-50 on actin structure and function. *J Muscle Res Cell Motil* **21**, 405-14.

2001

147. Szilágyi, L., Kénesi, E., Katona, G., Kaslik, G., Juhász, G. & Gráf, L. (2001). Comparative in vitro studies on native and recombinant human cationic trypsins. Cathepsin B is a possible pathological activator of trypsinogen in pancreatitis. *J Biol Chem* **276**, 24574-80.
148. Svingor, A., Kardos, J., Hajdú, I., Németh, A. & Závodszy, P. (2001). A better enzyme to cope with cold. Comparative flexibility studies on psychrotrophic, mesophilic, and thermophilic IPMDHs. *J Biol Chem* **276**, 28121-5.

149. **Reményi, A.**, Tomilin, A., Pohl, E., Lins, K., Philippsen, A., Reinbold, R., Scholer, H. R. & Wilmanns, M. (2001). Differential dimer activities of the transcription factor Oct-1 by DNA-induced interface swapping. *Mol Cell* **8**, 569-80.
150. **Reményi, A.**, Pohl, E., Scholer, H. R. & Wilmanns, M. (2001). Crystallization of redox-insensitive Oct1 POU domain with different DNA-response elements. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* **57**, 1634-8.
151. **Málnási-Csizmadia, A.**, Pearson, D. S., **Kovács, M.**, Woolley, R. J., Geeves, M. A. & Bagshaw, C. R. (2001). Kinetic resolution of a conformational transition and the ATP hydrolysis step using relaxation methods with a Dictyostelium myosin II mutant containing a single tryptophan residue. *Biochemistry* **40**, 12727-37.
152. **Málnási-Csizmadia, A.**, **Kovács, M.**, Woolley, R. J., Botchway, S. W. & Bagshaw, C. R. (2001). The dynamics of the relay loop tryptophan residue in the Dictyostelium myosin motor domain and the origin of spectroscopic signals. *J Biol Chem* **276**, 19483-90.
153. Lacroix, M., Ebel, C., **Kardos, J.**, Dobó, J., Gál, P., Závodszky, P., Arlaud, G. J. & Thielens, N. M. (2001). Assembly and enzymatic properties of the catalytic domain of human complement protease C1r. *J Biol Chem* **276**, 36233-40.
154. **Kardos, J.**, Gál, P., **Szilágyi, L.**, Thielens, N. M., Szilágyi, K., Lőrincz, Z., Kulcsár, P., **Gráf, L.**, Arlaud, G. J. & Závodszky, P. (2001). The role of the individual domains in the structure and function of the catalytic region of a modular serine protease, C1r. *J Immunol* **167**, 5202-8.
155. **Bódi, A.**, **Kaslik, G.**, **Venekei, I.** & **Gráf, L.** (2001). Structural determinants of the half-life and cleavage site preference in the autolytic inactivation of chymotrypsin. *Eur J Biochem* **268**, 6238-46.
156. **Antal, J.**, **Pál, G.**, Asbóth, B., Buzás, Z., **Patthy, A.** & **Gráf, L.** (2001). Specificity assay of serine proteinases by reverse-phase high-performance liquid chromatography analysis of competing oligopeptide substrate library. *Anal Biochem* **288**, 156-67.

2002

157. Yi, S., Bernat, B., **Pál, G.**, Kossiakoff, A. & Li, W. H. (2002). Functional promiscuity of squirrel monkey growth hormone receptor toward both primate and nonprimate growth hormones. *Mol Biol Evol* **19**, 1083-92.
158. Wakelin, S., Conibear, P. B., Woolley, R. J., Floyd, D. N., Bagshaw, C. R., **Kovács, M.** & **Málnási-Csizmadia, A.** (2002). Engineering Dictyostelium discoideum myosin II for the introduction of site-specific fluorescence probes. *J Muscle Res Cell Motil* **23**, 673-83.
159. **Reményi, A.**, Tomilin, A., Scholer, H. R. & Wilmanns, M. (2002). Differential activity by DNA-induced quaternary structures of POU transcription factors. *Biochem Pharmacol* **64**, 979-84.
160. **Patthy, A.**, **Amir, S.**, **Malik, Z.**, **Bódi, A.**, **Kardos, J.**, Asbóth, B. & **Gráf, L.** (2002). Remarkable phylum selectivity of a Schistocerca gregaria trypsin inhibitor: the possible role of enzyme-inhibitor flexibility. *Arch Biochem Biophys* **398**, 179-87.
161. Kukor, Z., Tóth, M., **Pál, G.** & Sahin-Tóth, M. (2002). Human cationic trypsinogen. Arg(117) is the reactive site of an inhibitory surface loop that controls spontaneous zymogen activation. *J Biol Chem* **277**, 6111-7.
162. **Kovács, M.**, **Málnási-Csizmadia, A.**, Woolley, R. J. & Bagshaw, C. R. (2002). Analysis of nucleotide binding to Dictyostelium myosin II motor domains containing a single tryptophan near the active site. *J Biol Chem* **277**, 28459-67.
163. Kim, E., Bobkova, E., **Hegyi, G.**, Mühlrad, A. & Reisler, E. (2002). Actin cross-linking and inhibition of the actomyosin motor. *Biochemistry* **41**, 86-93.

164. **Katona, G.**, Berglund, G. I., Hajdu, J., **Gráf, L.** & **Szilágyi, L.** (2002). Crystal structure reveals basis for the inhibitor resistance of human brain trypsin. *J Mol Biol* **315**, 1209-18.
165. Gáspári, Z., **Patthy, A.**, **Gráf, L.** & Perczel, A. (2002). Comparative structure analysis of proteinase inhibitors from the desert locust, *Schistocerca gregaria*. *Eur J Biochem* **269**, 527-37.
- 2003**
166. Wang, F., **Kovács, M.**, Hu, A., Limouze, J., Harvey, E. V. & Sellers, J. R. (2003). Kinetic mechanism of non-muscle myosin IIB: functional adaptations for tension generation and maintenance. *J Biol Chem* **278**, 27439-48.
167. **Szabó, E.**, **Venekei, I.**, Böcskei, Z., Náráy-Szabó, G. & **Gráf, L.** (2003). Three dimensional structures of S189D chymotrypsin and D189S trypsin mutants: the effect of polarity at site 189 on a protease-specific stabilization of the substrate-binding site. *J Mol Biol* **331**, 1121-30.
168. Santamaria, F., Wu, Z., Boulegue, C., **Pál, G.** & Lu, W. (2003). Reexamination of the recognition preference of the specificity pocket of the Abl SH3 domain. *J Mol Recognit* **16**, 131-8.
169. **Reményi, A.**, Lins, K., Nissen, L. J., Reinbold, R., Scholer, H. R. & Wilmanns, M. (2003). Crystal structure of a POU/HMG/DNA ternary complex suggests differential assembly of Oct4 and Sox2 on two enhancers. *Genes Dev* **17**, 2048-59.
170. **Pál, G.**, Santamaria, F., Kossiakoff, A. A. & Lu, W. (2003). The first semi-synthetic serine protease made by native chemical ligation. *Protein Expr Purif* **29**, 185-92.
171. **Pál, G.**, Kossiakoff, A. A. & Sidhu, S. S. (2003). The functional binding epitope of a high affinity variant of human growth hormone mapped by shotgun alanine-scanning mutagenesis: insights into the mechanisms responsible for improved affinity. *J Mol Biol* **332**, 195-204.
172. Lins, K., **Reményi, A.**, Tomilin, A., Massa, S., Wilmanns, M., Matthias, P. & Scholer, H. R. (2003). OBF1 enhances transcriptional potential of Oct1. *Embo J* **22**, 2188-98.
173. Li, Y., Brown, J. H., Reshetnikova, L., **Blazsek, A.**, **Farkas, L.**, **Nyitray, L.** & Cohen, C. (2003). Visualization of an unstable coiled coil from the scallop myosin rod. *Nature* **424**, 341-5.
174. **Kovács, M.**, Wang, F., Hu, A., Zhang, Y. & Sellers, J. R. (2003). Functional divergence of human cytoplasmic myosin II: kinetic characterization of the non-muscle IIA isoform. *J Biol Chem* **278**, 38132-40.
175. **Kénesi, E.**, **Katona, G.** & **Szilágyi, L.** (2003). Structural and evolutionary consequences of unpaired cysteines in trypsinogen. *Biochem Biophys Res Commun* **309**, 749-54.
176. **Gráf, L.**, **Szilágyi, L.** (2003). Trypsin: is there anything new under the Sun? *J Mol Struct: THEOCHEM* **666-667**, 481-485.
177. Fernandez, A., **Kardos, J.**, Scott, L. R., Goto, Y. & Berry, R. S. (2003). Structural defects and the diagnosis of amyloidogenic propensity. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**, 6446-51.
178. Fernandez, A., **Kardos, J.** & Goto, Y. (2003). Protein folding: could hydrophobic collapse be coupled with hydrogen-bond formation? *FEBS Lett* **536**, 187-92.
179. **Farkas, L.**, **Málnási-Csizmadia, A.**, Nakamura, A., Kohama, K. & **Nyitray, L.** (2003). Localization and characterization of the inhibitory Ca²⁺-binding site of Physarum polycephalum myosin II. *J Biol Chem* **278**, 27399-405.
180. Conibear, P. B., Bagshaw, C. R., Fajer, P. G., **Kovács, M.** & **Málnási-Csizmadia, A.** (2003). Myosin cleft movement and its coupling to actomyosin dissociation. *Nat Struct Biol* **10**, 831-5.
181. Bíró, A., Herincs, Z., Fellingner, E., **Szilágyi, L.**, Barad, Z., Gergely, J., **Gráf, L.** & Sármay, G. (2003). Characterization of a trypsin-like serine protease of activated B cells mediating the cleavage of surface proteins. *Biochim Biophys Acta* **1624**, 60-9.

182. **Pál, G.**, Bernat, B., Sun, M. & Kossiakoff, A. A. (2003). Determination of the energetics governing the regulatory step in growth hormone-induced receptor homodimerization. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 952-7.
183. Ambrus, G., Gál, P., Kojima, M., Szilágyi, K., Balczer, J., **Antal, J.**, **Gráf, L.**, Laich, A., Moffatt, B. E., Schwaeble, W., Sim, R. B. & Závodszy, P. (2003). Natural substrates and inhibitors of mannan-binding lectin-associated serine protease-1 and -2: a study on recombinant catalytic fragments. *J Immunol* **170**, 1374-82.

2004

184. Zeng, W., Conibear, P. B., Dickens, J. L., Cowie, R. A., Wakelin, S., **Málnási-Csizmadia, A.** & Bagshaw, C. R. (2004). Dynamics of actomyosin interactions in relation to the cross-bridge cycle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **359**, 1843-55.
185. Yamamoto, S., Hasegawa, K., Yamaguchi, I., Tsutsumi, S., **Kardos, J.**, Goto, Y., Gejyo, F. & Naiki, H. (2004). Low concentrations of sodium dodecyl sulfate induce the extension of beta 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Biochemistry* **43**, 11075-82.
186. Villanueva, J., Hoshino, M., Katou, H., **Kardos, J.**, Hasegawa, K., Naiki, H. & Goto, Y. (2004). Increase in the conformational flexibility of beta 2-microglobulin upon copper binding: a possible role for copper in dialysis-related amyloidosis. *Protein Sci* **13**, 797-809.
187. **Szente, B.**, Gáspári, Z., **Nagy, A.**, Perczel, A. & **Gráf, L.** (2004). Same fold with different mobility: backbone dynamics of small protease inhibitors from the desert locust, *Schistocerca gregaria*. *Biochemistry* **43**, 3376-84.
188. **Reményi, A.**, Scholer, H. R. & Wilmanns, M. (2004). Combinatorial control of gene expression. *Nat Struct Mol Biol* **11**, 812-5.
189. **Pál, G.**, **Patthy, A.**, **Antal, J.** & **Gráf, L.** (2004). Mutant rat trypsin selectively cleaves tyrosyl peptide bonds. *Anal Biochem* **326**, 190-9.
190. Nagy, A., **Málnási-Csizmadia, A.**, Somogyi, B. & Lőrinczy, D. (2004). Thermal stability of chemically denatured green fluorescent protein (GFP). A preliminary study. *Thermochim Acta* **410**, 161.
191. Nagy, A., Cacciafesta, P., Grama, L., Kengyel, A., **Málnási-Csizmadia, A.** & Kellermayer, M. S. (2004). Differential actin binding along the PEVK domain of skeletal muscle titin. *J Cell Sci* **117**, 5781-9.
192. **Marokházi, J.**, Lengyel, K., Pekar, S., **Felföldi, G.**, **Patthy, A.**, **Gráf, L.**, Fodor, A. & **Venekei, I.** (2004). Comparison of proteolytic activities produced by entomopathogenic *Photobacterium* bacteria: strain- and phase-dependent heterogeneity in composition and activity of four enzymes. *Appl Environ Microbiol* **70**, 7311-20.
193. **Marokházi, J.**, Koczan, G., Hudecz, F., **Gráf, L.**, Fodor, A. & **Venekei, I.** (2004). Enzymic characterization with progress curve analysis of a collagen peptidase from an entomopathogenic bacterium, *Photobacterium luminescens*. *Biochem J* **379**, 633-40.
194. **Kovács, M.**, **Tóth, J.**, **Nyitray, L.** & Sellers, J. R. (2004). Two-headed binding of the unphosphorylated nonmuscle heavy meromyosin-ADP complex to actin. *Biochemistry* **43**, 4219-26.
195. **Kovács, M.**, **Tóth, J.**, **Málnási-Csizmadia, A.**, Bagshaw, C. R. & **Nyitray, L.** (2004). Engineering lysine reactivity as a conformational sensor in the Dictyostelium myosin II motor domain. *J Muscle Res Cell Motil* **25**, 95-102.
196. **Kovács, M.**, **Tóth, J.**, **Hetényi, C.**, **Málnási-Csizmadia, A.** & Sellers, J. R. (2004). Mechanism of blebbistatin inhibition of myosin II. *J Biol Chem* **279**, 35557-63.

197. **Kardos, J.**, Yamamoto, K., Hasegawa, K., Naiki, H. & Goto, Y. (2004). Direct measurement of the thermodynamic parameters of amyloid formation by isothermal titration calorimetry. *J Biol Chem* **279**, 55308-14.
198. **Jelinek, B.**, **Antal, J.**, **Venekei, I.** & **Gráf, L.** (2004). Ala226 to Gly and Ser189 to Asp mutations convert rat chymotrypsin B to a trypsin-like protease. *Protein Eng Des Sel* **17**, 127-31.
199. Harmat, V., Gál, P., **Kardos, J.**, Szilágyi, K., Ambrus, G., Végh, B., Náray-Szabó, G. & Závodszky, P. (2004). The structure of MBL-associated serine protease-2 reveals that identical substrate specificities of C1s and MASP-2 are realized through different sets of enzyme-substrate interactions. *J Mol Biol* **342**, 1533-46.
200. **Gráf, L.**, **Szilágyi, L.**, **Venekei, I.** (2004). Chymotrypsin. In *Handbook of Proteolytic Enzymes 2nd Edn* (Barrett, A. J., Woessner, F., Rawlings, N., ed.), pp. 1495-1501. Elsevier Ltd, Amsterdam.
201. Conibear, P. B., **Málnási-Csizmadia, A.** & Bagshaw, C. R. (2004). The effect of F-actin on the relay helix position of myosin II, as revealed by tryptophan fluorescence, and its implications for mechanochemical coupling. *Biochemistry* **43**, 15404-17.
202. Bódis, E., Strambini, G. B., Gonnelli, M., **Málnási-Csizmadia, A.** & Somogyi, B. (2004). Characterization of f-actin tryptophan phosphorescence in the presence and absence of tryptophan-free myosin motor domain. *Biophys J* **87**, 1146-54.
- 2005**
203. Yang, Y., **Kovács, M.**, Xu, Q., Anderson, J. B. & Sellers, J. R. (2005). Myosin VIIIB from *Drosophila* is a high duty ratio motor. *J Biol Chem* **280**, 32061-8.
204. **Tóth, J.**, **Kovács, M.**, Wang, F., **Nyitrai, L.** & Sellers, J. R. (2005). Myosin V from *Drosophila* reveals diversity of motor mechanisms within the myosin V family. *J Biol Chem* **280**, 30594-603.
205. **Szentei, B.**, Frost, C., **Szilágyi, L.**, **Patthy, A.**, Naude, R. & **Gráf, L.** (2005). Cloning and expression of ostrich trypsinogen: an avian trypsin with a highly sensitive autolysis site. *Biochim Biophys Acta* **1748**, 35-42.
206. **Reményi, A.**, Good, M. C., Bhattacharyya, R. P. & Lim, W. A. (2005). The role of docking interactions in mediating signaling input, output, and discrimination in the yeast MAPK network. *Mol Cell* **20**, 951-62.
207. **Pál, G.**, Ultsch, M. H., Clark, K. P., Currell, B., Kossiakoff, A. A. & Sidhu, S. S. (2005). Intramolecular cooperativity in a protein binding site assessed by combinatorial shotgun scanning mutagenesis. *J Mol Biol* **347**, 489-94.
208. **Pál, G.**, Fong, S. Y., Kossiakoff, A. A. & Sidhu, S. S. (2005). Alternative views of functional protein binding epitopes obtained by combinatorial shotgun scanning mutagenesis. *Protein Sci* **14**, 2405-13.
209. **Málnási-Csizmadia, A.**, Dickens, J. L., Zeng, W. & Bagshaw, C. R. (2005). Switch movements and the myosin crossbridge stroke. *J Muscle Res Cell Motil* **26**, 31-7.
210. Liu, X., Shu, S., **Kovács, M.** & Korn, E. D. (2005). Biological, biochemical, and kinetic effects of mutations of the cardiomyopathy loop of Dictyostelium myosin II: importance of ALA400. *J Biol Chem* **280**, 26974-83.
211. Kudryashov, D. S., Sawaya, M. R., Adisetiyo, H., Norcross, T., **Hegyí, G.**, Reisler, E. & Yeates, T. O. (2005). The crystal structure of a cross-linked actin dimer suggests a detailed molecular interface in F-actin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 13105-10.
212. **Kovács, M.**, Wang, F. & Sellers, J. R. (2005). Mechanism of action of myosin X, a membrane-associated molecular motor. *J Biol Chem* **280**, 15071-83.

213. **Kovács, B. M., Szilágyi, L.,** Janan, J. & Rudas, P. (2005). Serum amyloid A in geese; cloning and expression of recombinant protein. *Amyloid* **12**, 109-14.
214. Kouadio, J. L., Horn, J. R., **Pál, G.** & Kossiakoff, A. A. (2005). Shotgun alanine scanning shows that growth hormone can bind productively to its receptor through a drastically minimized interface. *J Biol Chem* **280**, 25524-32.
215. Kondrák, M., Kutas, J., **Szente, B., Patthy, A.,** Bánfalvy, Zs., Nádasy, M., **Gráf, L.,** Asbóth, B. (2005). Inhibition of Colorado potato beetle larvae by a locust proteinase inhibitor peptide expressed in potato. *Biotechnology Letters* **12**, 829-834.
216. Kim, K. Y., **Kovács, M.,** Kawamoto, S., Sellers, J. R. & Adelstein, R. S. (2005). Disease-associated mutations and alternative splicing alter the enzymatic and motile activity of nonmuscle myosins II-B and II-C. *J Biol Chem* **280**, 22769-75.
217. **Kardos, J.,** Okuno, D., Kawai, T., Hagihara, Y., Yumoto, N., Kitagawa, T., Závodszy, P., Naiki, H. & Goto, Y. (2005). Structural studies reveal that the diverse morphology of beta(2)-microglobulin aggregates is a reflection of different molecular architectures. *Biochim Biophys Acta* **1753**, 108-20.
218. Horváth, I., Harmat, V., Perczel, A., Pálfi, V., **Nyitray, L., Nagy, A.,** Hlavanda, E., Náray-Szabó, G. & Ovádi, J. (2005). The structure of the complex of calmodulin with KAR-2: a novel mode of binding explains the unique pharmacology of the drug. *J Biol Chem* **280**, 8266-74.
219. **Fodor, K., Harmat, V., Hetényi, C., Kardos, J., Antal, J., Perczel, A., Patthy, A., Katona, G. & Gráf, L.** (2005). Extended intermolecular interactions in a serine protease-canonical inhibitor complex account for strong and highly specific inhibition. *J Mol Biol* **350**, 156-69.
220. Fellouse, F. A. & **Pál, G.** (2005). Methods for the Construction of phage-displayed libraries. In *Phage Display in Biotechnology and Drug Discovery* (Sachdev, S. S., ed.). CRC Press, Taylor & Francis Group.
221. Debreczeni, J. E., **Farkas, L., Harmat, V., Hetényi, C.,** Hajdú, I., Závodszy, P., Kohama, K. & **Nyitray, L.** (2005). Structural evidence for non-canonical binding of Ca²⁺ to a canonical EF-hand of a conventional myosin. *J Biol Chem* **280**, 41458-64.

2006

222. Zeng, W., Seward, H. E., **Málnási-Csizmadia, A.,** Wakelin, S., Woolley, R. J., Cheema, G. S., Basran, J., Patel, T. R., Rowe, A. J. & Bagshaw, C. R. (2006). Resonance energy transfer between green fluorescent protein variants: complexities revealed with myosin fusion proteins. *Biochemistry* **45**, 10482-91.
223. Yang, Y., **Kovács, M.,** Sakamoto, T., Zhang, F., Kiehart, D. P. & Sellers, J. R. (2006). Dimerized *Drosophila* myosin VIIa: a processive motor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 5746-51.
224. **Tóth, J., Gombos, L., Simon, Z., Medveczky, P., Szilágyi, L., Gráf, L. & Málnási-Csizmadia, A.** (2006). Thermodynamic analysis reveals structural rearrangement during the acylation step in human trypsin 4 on 4-methylumbelliferyl 4-guanidinobenzoate substrate analogue. *J Biol Chem* **281**, 12596-602.
225. Szenczi, A., **Kardos, J.,** Medgyesi, G. A. & Závodszy, P. (2006). The effect of solvent environment on the conformation and stability of human polyclonal IgG in solution. *Biologicals* **34**, 5-14.
226. **Reményi, A.,** Good, M. C. & Lim, W. A. (2006). Docking interactions in protein kinase and phosphatase networks. *Curr Opin Struct Biol* **16**, 676-85.
227. **Pál, G.,** Kouadio, J. L., Artis, D. R., Kossiakoff, A. A. & Sidhu, S. S. (2006). Comprehensive and quantitative mapping of energy landscapes for protein-protein interactions by rapid combinatorial scanning. *J Biol Chem* **281**, 22378-85.

228. **Medveczky, P., Antal, J., Patthy, A., Kékesi, K., Juhász, G., Szilágyi, L. & Gráf, L.** (2006). Myelin basic protein, an autoantigen in multiple sclerosis, is selectively processed by human trypsin 4. *FEBS Lett* **580**, 545-52.
229. **Kintsés, B., Simon, Z., Gyimesi, M., Tóth, J., Jelinek, B., Niedetzky, C., Kovács, M. & Málnási-Csizmadia, A.** (2006). Enzyme kinetics above denaturation temperature: a temperature-jump/stopped-flow apparatus. *Biophys J* **91**, 4605-10.
230. **Hódi, Z., Németh, A. L., Radnai, L., Hetényi, C., Schlett, K., Bodor, A., Perczel, A. & Nyitray, L.** (2006). Alternatively spliced exon B of myosin Va is essential for binding the tail-associated light chain shared by dynein. *Biochemistry* **45**, 12582-95.
231. **Hetényi, C. & van der Spoel, D.** (2006). Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues. *FEBS Lett* **580**, 1447-50.
232. **Hetényi, C., Paragi, G., Maran, U., Tímár, Z., Karelson, M. & Penke, B.** (2006). Combination of a modified scoring function with two-dimensional descriptors for calculation of binding affinities of bulky, flexible ligands to proteins. *J Am Chem Soc* **128**, 1233-9.
233. **Hegyí, G. & Belágyi, J.** (2006). Intermonomer cross-linking of F-actin alters the dynamics of its interaction with H-meromyosin in the weak-binding state. *Febs J* **273**, 1896-905.
234. **Gáspári, Z., Szenthe, B., Patthy, A., Westler, W. M., Gráf, L. & Perczel, A.** (2006). Local binding with globally distributed changes in a small protease inhibitor upon enzyme binding. *Febs J* **273**, 1831-42.
235. **Forgacs, E., Cartwright, S., Kovács, M., Sakamoto, T., Sellers, J. R., Corrie, J. E., Webb, M. R. & White, H. D.** (2006). Kinetic mechanism of myosinV-S1 using a new fluorescent ATP analogue. *Biochemistry* **45**, 13035-45.
236. **Fodor, K., Harmat, V., Neutze, R., Szilágyi, L., Gráf, L. & Katona, G.** (2006). Enzyme:substrate hydrogen bond shortening during the acylation phase of serine protease catalysis. *Biochemistry* **45**, 2114-21.
237. **Eleftherianos, I., Marokházi, J., Millichap, P. J., Hodgkinson, A. J., Sriboonlert, A., ffrench-Constant, R. H. & Reynolds, S. E.** (2006). Prior infection of *Manduca sexta* with non-pathogenic *Escherichia coli* elicits immunity to pathogenic *Photobacterium luminescens*: roles of immune-related proteins shown by RNA interference. *Insect Biochem Mol Biol* **36**, 517-25.
238. **Bhattacharyya, R. P., Reményi, A., Yeh, B. J. & Lim, W. A.** (2006). Domains, motifs, and scaffolds: the role of modular interactions in the evolution and wiring of cell signaling circuits. *Annu Rev Biochem* **75**, 655-80.
239. **Bhattacharyya, R. P., Reményi, A., Good, M. C., Bashor, C. J., Falick, A. M. & Lim, W. A.** (2006). The Ste5 scaffold allosterically modulates signaling output of the yeast mating pathway. *Science* **311**, 822-6.

2007

240. **Yang Y, Gourinath S, Kovács M, Nyitray L, Reutzler R, Himmel DM, O'Neill-Hennessey E, Reshetnikova L, Szent-Györgyi AG, Brown JH, Cohen C.** (2007). Rigor-like structures from muscle myosins reveal key mechanical elements in the transduction pathways of this allosteric motor. *Structure* **15**:553-64.
241. **Tóth J, Varga B, Kovács M, Málnási-Csizmadia A, Vértessy BG.** (2007). Kinetic mechanism of human dUTPase, an essential nucleotide pyrophosphatase enzyme. *J Biol Chem* **282**,:33572-82.
242. **Tóth J, Simon Z, Medveczky P, Gombos L, Jelinek B, Szilágyi L, Gráf L, Málnási-Csizmadia A.** (2007). Site directed mutagenesis at position 193 of human trypsin 4 alters the rate of conformational change during activation: role of local internal viscosity in protein dynamics. *Proteins* **67**:1119-27.

243. **Tóth J, Siklódi E, Medveczky P**, Gallatz K, Németh P, **Szilágyi L, Gráf L**, Palkovits M. (2007). Regional distribution of human trypsinogen 4 in human brain at mRNA and protein level. *Neurochem Res* **32**:1423-33.
244. **Szenthe B, Patthy A**, Gáspári Z, Kékesi AK, **Gráf L, Pál G**. (2007). When the surface tells what lies beneath: combinatorial phage-display mutagenesis reveals complex networks of surface-core interactions in the pacifastin protease inhibitor family. *J Mol Biol* **370**:63-79.
245. **Németh AL, Medveczky P, Tóth J, Siklódi E**, Schlett K, **Patthy A**, Palkovits M, Ovádi J, Tókési N, Németh P, **Szilágyi L, Gráf L**. (2007). Unconventional translation initiation of human trypsinogen 4 at a CUG codon with an N-terminal leucine. A possible means to regulate gene expression. *Febs J* **274**:1610-20.
246. **Marokházi J**, Mihala N, Hudecz F, Fodor A, **Gráf L, Venekei I**. (2007). Cleavage site analysis of a serralyisin-like protease, PrtA, from an insect pathogen *Photographus luminescens* and development of a highly sensitive and specific substrate. *Febs J* **274**:1946-56.
247. **Málnási-Csizmadia A, Gyimesi M**, Song L, Sen I, Fajer PG. (2007). Myosin cleft closure by double electron-electron resonance and dipolar EPR. *J Phys Condens Matter* **19**:285208.
248. **Málnási-Csizmadia A, Tóth J**, Pearson DS, **Hetényi C, Nyitray L**, Geeves MA, Bagshaw CR, **Kovács M**. (2007). Selective perturbation of the myosin recovery stroke by point mutations at the base of the lever arm affects ATP hydrolysis and phosphate release. *J Biol Chem* **282**:17658-64.
249. **Kovács M**, Thirumurugan K, Knight PJ, Sellers, JR. (2007). Load-dependent mechanism of nonmuscle myosin 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**:9994-9.
250. **Kovács BM**, Toussaint MJ, Gruys E, Fábrián IB, **Szilágyi L**, Janan J, Rudas, P. (2007). Evaluation of goose serum amyloid a acute phase response by enzyme-linked immunosorbent assay. *Acta Vet Hung* **55**:349-57.
251. **Kintses B, Gyimesi M**, Pearson DS, Geeves MA, Zeng W, Bagshaw CR, **Málnási-Csizmadia A**. (2007). Reversible movement of switch 1 loop of myosin determines actin interaction. *Embo J* **26**:265-74.
252. Kawamichi H, Zhang Y, Hino M, Nakamura A, Tanaka H, **Farkas L, Nyitray L**, Kohama K. (2007). Calcium inhibition of Physarum myosin as examined by the recombinant heavy mero-myosin. *Adv Exp Med Biol* **592**:265-72.
253. Jakó E, Ittzes P, **Szenes Á**, Kun Á, Szathmáry, E, **Pál G**. (2007). In silico detection of tRNA sequence features characteristic to aminoacyl-tRNA synthetase class membership. *Nucleic Acids Res* **35**:5593-609.
254. Iwamoto H, Oiwa K, **Kovács M**, Sellers JR, Suzuki T, Wakayama J, Tamura T, Yagi N, Fujisawa T. (2007). Diversity of structural behavior in vertebrate conventional myosins complexed with actin. *J Mol Biol* **369**:249-64.
255. Gallatz K, **Medveczky P**, Németh P, **Szilágyi L, Gráf L**, Palkovits M. (2007). Human trypsinogen 4-like immunoreactivity in the white matter of the cerebral cortex and the spinal cord. *Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience* **60**:118-123.
256. Eleftherianos I, Gokcen F, **Felföldi G**, Millichap PJ, Trenczek TE, ffrench-Constant RH, Reynolds SE. (2007). The immunoglobulin family protein Hemolin mediates cellular immune responses to bacteria in the insect *Manduca sexta*. *Cell Microbiol* **9**:1137-47.

2008

257. Takagi Y, Yang Y, Fujiwara I, Jacobs D, Cheney RE, Sellers JR, **Kovács M**. (2008). Human myosin Vc is a low duty ratio, nonprocessive molecular motor. *J Biol Chem* **283**:8527-37.
258. **Kardos J**, Harmat V, Palló A, Barabás O, Szilágyi K, **Gráf L**, Náray-Szabó G, Goto Y, Závodszyk P, Gál P. (2008). Revisiting the mechanism of the autoactivation of the complement protease

- C1r in the C1 complex: structure of the active catalytic region of C1r. *Mol Immunol* **45**:1752-60.
259. **Jelinek B, Katona G, Fodor K, Venekei I, Gráf L.** (2008). The crystal structure of a trypsin-like mutant chymotrypsin: the role of position 226 in the activity and specificity of S189D chymotrypsin. *Protein J* **27**:79-87.
260. Hajdú I, Bóthe C, Szilágyi A, **Kardos J**, Gál P, Závodszy P. (2008). Adjustment of conformational flexibility of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase as a means of thermal adaptation and allosteric regulation. *Eur Biophys J* **37**(7):1139-44.
261. **Gyimesi M**, Tsaturyan AK, Kellermayer MS, **Málnási-Csizmadia A.** (2008). Kinetic characterization of the function of myosin loop 4 in the actin-myosin interaction. *Biochemistry* **47**:283-91.
262. **Gyimesi M, Kintses B**, Bodor A, Perczel A, Fischer S, Bagshaw CR, **Málnási-Csizmadia A.** (2008). The mechanism of the reverse recovery step, phosphate release, and actin activation of Dictyostelium myosin II. *J Biol Chem* **283**:8153-63.
263. **Gombos L, Kardos J, Patthy A, Medveczky P, Szilágyi L, Málnási-Csizmadia A, Gráf L.** (2008). Probing conformational plasticity of the activation domain of trypsin: the role of glycine hinges. *Biochemistry* **47**:1675-84.
264. Gáspári Z, **Pál G**, Perczel A. (2008). A redesigned genetic code for selective labeling in protein NMR. *BioEssays* **30**:1-9.
265. Brown JH, Yang Y, Reshetnikova L, Gourinath S, **Süveges D, Kardos J, Hóbor F**, Reutzler R, **Nyitray L**, Cohen C. (2008). An unstable head-rod junction may promote folding into the compact off-state conformation of regulated myosins. *J Mol Biol* **375**:1434-43.
- 2009**
266. Good M, Tang G, Singleton J, **Reményi A**, Lim WA. (2009) The Ste5 scaffold directs mating signaling by catalytically unlocking the Sus3 MAP kinase for activation. *Cell* **136**(6):1085-97.
267. **Pál-Gábor H, Gombos L, Micsonai A**, Kovács E, Petrik É, Kovács J, **Gráf L**, Fidy J, Naiki H, Goto Y, Liliom K, **Kardos J.** (2009) Mechanism of lysophosphatidic acid-induced amyloid fibril formation of beta2-microglobulin in vitro under physiological conditions. *Biochemistry*. **48**(24):5689-99
268. **Süveges D**, Gáspári Z, Tóth G, **Nyitray L.** (2009) Charged single alpha-helix: a versatile protein structural motif. *Proteins*. **74**(4):905-16.
269. Forgacs E, Sakamoto T, Cartwright S, Belknap B, **Kovács M**, Tóth J, Webb MR, Sellers JR, White HD. Switch 1 mutation S217A converts myosin V into a low duty ratio motor. *J Biol Chem*. **284**(4):2138-49.
270. Hajdú I, Szilágyi A, **Kardos J**, Závodszy P. (2009) A link between hinge-bending domain motions and the temperature dependence of catalysis in IPMDH *Biophys J* **96**(12):5003-12.
271. **Zeke A, Lukács M**, Lim WA, **Reményi A.** (2009) Scaffolds: interaction platforms for cellular signalling circuits. **19**(8): 364-374.
272. **Takács B, Kovács M.** (2009) Motorok a sejtben - mi hajt bennünket? *Élet és Tudomány*, LXIV/6.
273. **Sarlós K, Gyimesi M, Kovács M.** (2009) Anyagmozgatás és információ-továbbítás a sejtben: biológiai motorok sokfélesége. *Természet Világa*
274. **Felföldi G, Marokházi J, Képiró M, Venekei I.** (2009) Identification of natural target proteins indicates functions of a serralyisin-type metalloprotease, PrtA, in anti-immune mechanisms *Appl Environ Microbiol* **75**(10):3120-6.

275. **Zahoránszky LA**, Katona GY, Hári P, **Málnási-Csizmadia A**, Zweig KA, Zahoránszky-Köhalmi G. (2009) Breaking the hierarchy - a new cluster selection mechanism for hierarchical clustering methods. *Algorithms Mol Biol* **4**:12.

2010

276. Mok J, Kim PM, Lam HY, Piccirillo S, Zhou X, Jeschke GR, Sheridan DL, Parker SA, Desai V, Jwa M, Cameroni E, Niu H, Good M, **Reményi A**, Ma JL, Sheu YJ, Sassi HE, Sopko R, Chan CS, De Virgilio C, Hollingsworth NM, Lim WA, Stern DF, Stillman B, Andrews BJ, Gerstein MB, Snyder M, Turk BE. (2010) Deciphering protein kinase specificity through large-scale analysis of yeast phosphorylation site motifs *Sci Signal* **16**;3(109).
277. **Szappanos B**, **Süveges D**, **Nyitray L**, Perczel A, Gáspári Z. (2010) Folded-unfolded cross-predictions and protein evolution: the case study of coiled-coils. *FEBS Lett.* **584**(8):1623-7.
278. **Gyimesi M**, Sarlós K, **Kovács M**. (2010) Processive translocation mechanism of the human bloom's syndrome helicase along single-stranded DNA. *Nucleic acids research Nucleic Acids Res* **38**(13):4404-14.
279. **Gyimesi M**, **Sarlós K**, Derényi I, **Kovács, M**. (2010) Streamlined determination of processive run length and mechanochemical coupling of nucleic acid motor activities *Nucleic Acids Res* **38**(7):e102.
280. **Gyimesi M**, Vellai T, **Kovács M**. (2010) A genetikai állomány stabilitása: helikáz enzimek szerepe a DNS-hibajavításban. *Természet Világa, 2010. március Természet Világa*,
281. **Pál G**. (2010) Kémiai nobel-díj 2009: érthetővé vált egy rendkívül bonyolult molekuláris gépezet *Kémiai Panoráma*. 1 évf. 3.
282. Gáspári Z, **Pál G**. (2010) Fehérjevallatás szótárfejlesztéssel *Élet és Tudomány*, **33**:1034-36.
283. Rojo L, Sotelo-Mundo R, García-Carreño F, **Gráf L**. (2010) Isolation, biochemical characterization, and molecular modeling of american lobster digestive cathepsin D1. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* **157**(4):394-400.
284. Tárnok K, **Szilágyi L**, Berki T, Németh P, **Gráf L**, Schlett K. (2010) Anoxia leads to a rapid translocation of human trypsinogen 4 to the plasma membrane of cultured astrocytes. *J Neurochem* **115**(2):314-24.
285. **Radnai L**, **Rapali P**, **Hódi Z**, **Süveges D**, **Molnár T**, **Kiss B**, Bécsi B, Erdődi F, Buday L, **Kardos J**, **Kovács M**, **Nyitray L**. (2010) Affinity, avidity and kinetics of target sequence binding to Lc8 dynein light chain isoforms. *J Biol Chem* **285**(49):38649-57.
286. **Alexa A**, **Varga J**, **Reményi A**. (2010) Scaffolds are 'active' regulators of signaling modules. *FEBS J* **277**(21):4376-82.
287. **Takács B**, O'Neill-Hennessey E, **Hetényi C**, **Kardos J**, Szent-Györgyi AG, **Kovács M**. (2010) Myosin cleft closure determines the energetics of the actomyosin interaction. *FASEB J* **25**(1):111-21.
288. **Nagy NT**, Sakamoto T, **Takács B**, **Gyimesi M**, Hazai E, Bikádi Z, Sellers JR, **Kovács M**. (2010) Functional adaptation of the switch-2 nucleotide sensor enables rapid processive translocation by myosin-5. *FASEB J* **24**(11):4480-90.
289. Purcell TJ, Naber N, Franks-Skiba K, Dunn AR, Eldred CC, Berger CL, **Málnási-Csizmadia, A.**, Spudich JA, Swank DM, Pate E, Cooke R. (2010) Nucleotide pocket thermodynamics measured by EPR reveal how energy partitioning relates myosin speed to efficiency. *J Mol Biol* **407**(1):79-91.
290. **Simon Z**, **Vigh-Smeller M**, **Peragovics A**, Csukly G, **Zahoránszky-Köhalmi G**, **Rauscher, AA**, **Jelinek B.**, Hári P, Bitter I, **Málnási-Csizmadia A.**, Czobor P. (2010) Relating the shape of protein binding sites to binding affinity profiles: is there an association? *BMC Struct Biol* **10**:32.

291. **Málnási-Csizmadia A, Kovács M.** (2010) Emerging complex pathways of the actomyosin powerstroke. *Trends Biochem Sci.* **35**(12):684-90.
292. **Takács B,** Billington N, **Gyimesi M, Kintses B, Málnási-Csizmadia A,** Knight PJ, **Kovács M.** (2010) Myosin complexed with adp and blebbistatin reversibly adopts a conformation resembling the start point of the working stroke. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**(15):6799-804.
293. Naber N, **Málnási-Csizmadia, A.,** Purcell TJ, Cooke R, Pate E. (2010) Combining EPR with fluorescence spectroscopy to monitor conformational changes at the myosin nucleotide pocket. *J Mol Biol* **396**(4):937-48.
294. Major B, **Kardos J,** Kékesi KA, Lőrincz Z, Závodszy P, Gál P. (2010) Calcium-dependent conformational flexibility of a cub domain controls activation of the complement serine protease C1r *J Biol Chem* **285**:11863-11869.
295. Kovács E, Harmat V, Tóth J, Vértessy BG, Módos K, **Kardos J,** Liliom K. (2010) Structure and mechanism of calmodulin binding to a signaling sphingolipid reveal new aspects of lipid-protein interactions *FASEB J* **24**:3829-3839.
296. Yamamoto K, Yagi H, Lee YH, **Kardos J,** Hagihara Y, Naiki H, Goto, Y. (2010) The amyloid fibrils of the constant domain of immunoglobulin light chain. *FEBS Letters* **584**:3348-3353
297. Orbán G, Völgyi K, Juhász G, Penke B, Kékesi KA, **Kardos J,** Czurkó A. (2010) Different electrophysiological actions of 24- and 72-hour aggregated amyloid-beta oligomers on hippocampal field population spike in both anesthetized and awake rats. *Brain Research* **1354**:227-235.
298. **Rapali P, Radnai L, Süveges D,** Harmat V, Weixiao YW, Katona G, **Nyitray L, Pál G.** (2010) Az LC8 dinein könnyűlánc kötőmotívumának jellemzése és új kölcsönható partnerek jóslása irányított evolúció segítségével *Biokémia* 34/4.
299. Massaoud MK, **Marokházi J,** Fodor A, **Venekei I.** (2010) Proteolytic enzyme production by strains of the insect pathogen *Xenorhabdus* and characterization of an early-log-phase-secreted protease as a potential virulence factor. *Appl Environ Microbiol.* **76**(20):6901-9.
300. Schueller N, Holton SJ, **Fodor K,** Milewski M, Konarev P, Stanley WA, Wolf J, Erdmann R, Schliebs W, Song YH, Wilmanns M. (2010) The peroxisomal receptor Pex19p forms a helical mpts recognition domain. *EMBO J* **29**:2491-500
301. Nagy NT, Takács B, **Kovács M** (2010) Motorenzimek működési alapelvei és egyedi finomhangolása. *Biokémia* 34.
- 2011**
302. **Kocsis A,** Kékesi KA, Szász R, Végh BM, Balczer J, Dobó J, Závodszy P, Gál P, **Pál G.** (2011) Selective inhibition of the lectin pathway of complement with phage display selected peptides against mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 and -2: significant contribution of MASP-1 to lectin pathway activation. *J Immunol.* **185**(7):4169-78.
303. Wahlgren WY, **Pál G, Kardos J, Porrogi P, Szenthe B, Patthy A, Gráf L,** Katona G. (2011) The catalytic aspartate is protonated in the Michaelis complex formed between trypsin and an in vitro evolved substrate-like inhibitor: a refined mechanism of serine protease action. *J Biol Chem.* **286**(5):3587-96.
304. **Rapali P, Radnai L, Süveges D,** Harmat V, Tölgyesi F, Wahlgren WY, Katona G, **Nyitray L, Pál G.** (2011) Directed evolution reveals the binding motif preference of the LC8/DYNLL hub protein and predicts large numbers of novel binders in the human proteome. *PLoS ONE* **6**(4):e18818.
305. Szabó A, **Héja D, Szakács D, Zboray K,** Kékesi KA, Radisky ES, Sahin-Tóth M, **Pál G.** (2011) High-affinity small protein inhibitors of human chymotrypsin C (CTRC) selected by phage display reveal unusual preference for P4' acidic residues. *J Biol Chem.* **286**(25):22535-45.

306. Gáspári Z, Nyitray L. (2011) Coiled coils as models of protein structure evolution. *BioMol Concepts* **2**:199-210.
307. Rapali P, Szenes Á, Radnai L, Bakos A, Pál G, Nyitray L. (2011) DYNLL/LC8: a light chain subunit of the dynein motor complex and beyond. *FEBS J*, **278**(17):2980-96.
308. Rapali P, García-Mayoral MF, Martínez-Moreno M, Tárnok K, Schlett K, Albar JP, Bruix M, Nyitray L, Rodríguez-Crespo I. (2011) LC8 dynein light chain (DYNLL1) binds to the C-terminal domain of ATM-interacting protein (ATMIN/ASCIZ) and regulates its subcellular localization. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **414**(3):493-8.
309. Vörös K, Gráf L Jr., Prohászka Z, Gráf L, Szenthe P, Kaszás E, Böröcz Z, Cseh K, Kalabay L. (2011) Serum-fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.* **41**:703-709.
310. Massaoud MK, Marokházi J, Venekei I. (2011) Enzymatic characterization of a serralysin-like metallo-protease from the entomopathogen bacterium, *Xenorhabdus*. *Biochem. Biophys. Acta*, **1814**:1333-1339.
311. Szegő ÉM, Csorba A, Janáky T, Kékesi KA, Ábrahám IM, Mórotz MG, Penke B, Palkovits M, Murvai Ü, Kellermayer MSZ, Kardos J, Juhász GD. (2011) Effects of estrogen on beta-amyloid-induced cholinergic cell death in the nucleus basalis magnocellularis. *Neuroendocrinology* **93**:90-105.
312. Kardos J, Micsonai A, Pál-Gábor H, Petrik É, Gráf L, Kovács J, Lee YH, Naiki H, Goto Y. (2011) Reversible heat-induced dissociation of beta2-microglobulin amyloid fibrils *Biochemistry*, **50**:3211-3220.
313. Rauscher AA, Simon Z, Szöllosi GJ, Gráf L, Derényi I, Málnási-Csizmadia A. (2011) Temperature dependence of internal friction in enzyme reactions. *FASEB J.* **25**(8):2804-13.
314. Purcell TJ, Naber N, Franks-Skiba K, Dunn AR, Eldred CC, Berger CL, Málnási-Csizmadia A, Spudich JA, Swank DM, Pate E, Cooke R. (2011) Nucleotide pocket thermodynamics measured by EPR reveal how energy partitioning relates myosin speed to efficiency. *J Mol Biol* **407**(1):79-91.
315. Bibó A, Kovács M, Károlyi Gy. (2011) Internal lever arm model for myosin II internal lever arm model for myosin II *IUTAM Bookseries* **30**:155-163.
316. Felföldi G, Eleftherianos I, French-Constant RH, Venekei I. (2011) A serine proteinase homologue, SPH-3, plays a central role in insect immunity. *J Immunol* **186**:4828-34.
- 2012**
317. Várkuti BH, Yang Z, Kintsés B, Erdélyi P, Bárdos-Nagy I, Kovács AL, Hári P, Kellermayer M, Vellai T, Málnási-Csizmadia A. (2012) A novel actin binding site of myosin required for effective muscle contraction. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **19**(3):299-306.
318. Kiss B, Duelli A, Radnai L, Kékesi KA, Katona G, Nyitray L. (2012) Crystal structure of the S100A4-myosin IIA tail fragment complex reveals an asymmetric target binding mechanism *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**(16):6048-53.
319. Gáspári Z, Süveges D, Perczel A, Nyitray L, Tóth G. (2012) Charged single alpha-helices in proteomes revealed by a consensus prediction approach. *Biochem Biophys Acta Proteins and Proteomics* **1824**:637-646.
320. Pálffy M, Reményi A, Korcsmáros T. (2012) Endosomal crosstalk: meeting points for signaling pathways. *Trends Cell Biol.* **22**(9):447-56.
321. Wojtasz L, Cloutier JM, Baumann M, Daniel K, Varga J, Fu J, Anastassiadis K, Stewart AF, Reményi A, Turner JM, Tóth A. (2012) Meiotic DNA double-strand breaks and chromosome asynapsis in mice are monitored by distinct hormad2-independent and -dependent mechanisms. *Genes Dev* **26**:958-73.

322. Kapp GT, Liu S, Stein A, Wong DT, **Reményi A**, Yeh BJ, Fraser JS, Taunton J, Lim WA, Kortemme T. (2012) Control of protein signaling using a computationally designed GTPase/GEF orthogonal pair. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**:5277-82.
323. **Héja D**, **Kocsis A**, Dobó J, Szilágyi K, Szász R, Závodszy P, **Pál G**, Gál P. (2012) Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**:10498-503.
324. **Héja D**, Harmat V, **Fodor K**, Wilmanns M, Dobó J, Kékesi KA, Závodszy P, Gál P, **Pál G**. (2012) Monospecific inhibitors show that both mannan-binding lectin-associated serine protease-1 (MASP-1) and -2 are essential for lectin pathway activation and reveal structural plasticity of MASP-2. *J Biol Chem* **287**:20290-300.
325. **Szenes Á**, **Pál G**. (2012) Mapping hidden potential identity elements by computing the average discriminating power of individual tRNA positions. *DNA Res* **19**:245-58.
326. **Malik ZA**, **Amir S**, **Venekei I**. (2012) Serine proteinase like activity in apolipophorin III from the hemolymph of desert locust, *Schistocerca gregaria*. *Arch Insect Biochem Physiol* **80**(1):26-41.
327. **Képiró M**, **Várkuti BH**, Bodor A, **Hegyí G**, Drahos L, **Kovács M**, **Málnási-Csizmadia A**. (2012) Azidoblebbistatin, a photoreactive myosin inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**:9402-7.
328. **Sarlós K**, **Gyimesi M**, **Kovács M**. (2012) RecQ helicase translocates along single-stranded DNA with a moderate processivity and tight mechanochemical coupling. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**:9804-9.
329. **Peragovics A**, **Simon Z**, Brandhuber I, **Jelinek B**, Hári P, **Hetényi C**, Czobor P, **Málnási-Csizmadia A**. (2012) Contribution of 2D and 3D structural features of drug molecules in the prediction of drug profile matching. *J Chem Inf Model*. **52**(7):1733-44.
330. **Gyimesi M**, **Harami GM**, **Sarlós K**, Hazai E, Bikádi Z, **Kovács M**. (2012) Complex activities of the human Bloom's syndrome helicase are encoded in a core region comprising the RecA and Zn-binding domains. *Nucleic Acids Res* **40**(9):3952-63.
331. **Simon Z**, **Peragovics A**, **Vigh-Smeller M**, Csukly G, Tombor L, **Yang Z**, **Zahoránszky-Kóhalmi G**, **Végnér L**, **Jelinek B**, Hári P, **Hetényi C**, Bitter I, Czobor P, **Málnási-Csizmadia A**. (2012) Drug effect prediction by polypharmacology-based interaction profiling. *J Chem Inf Model* **52**(1):134-45.
332. **Fodor K**, Wolf J, Erdmann R, Schliebs W, Wilmanns M. (2012) Molecular requirements for peroxisomal targeting of alanine-glyoxylate aminotransferase as an essential determinant in primary hyperoxaluria type 1. *Plos Biol* **10**(4):e1001309.
333. **Garai A**, **Zeke A**, **Gógl G**, **Törő I**, **Fördős F**, Blankenburg H, **Bárkai T**, **Varga J**, **Alexa A**, Emig D, Albrecht M, **Reményi A**. (2012) Specificity of linear motifs that bind to a common mitogen-activated protein kinase docking groove. *Sci signal*. **5**(245):ra74.
334. **Zeke A**, **Garai Á**, **Reményi A**. (2012) Mitogén-aktivált protein kináz kötő lineáris motívumok azonosítása szerkezeti alapon. *Biokémia* **36**/2.
335. **Simon Z**, **Peragovics Á**, **Málnási-Csizmadia A**. (2012) Gyógyszerprofil-összevetés: a polifarmakológia lehetőségei. *Biokémia* **36**/2.
336. **Kiss B**, **Nyitray L**. (2012) A kuplung felengedése: az S100A4 - miozin IIA kölcsönhatás és a sejtmigráció. *Biokémia* **36**/2.
337. **Harami G**, **Gyimesi M**, **Kovács M**. (2012) A kulcstól a bulldózerig: szárnyas hélix domének funkcionális adaptációja DNS-kötő fehérjékben. *Biokémia* **36**/2.
338. Biedermannova L, Prokop Z, Gora A, Chovancova E, **Kovács M**, Damborsky J, Wade RC. (2012) A single mutation in a tunnel to the active site changes the mechanism and kinetics of product release in haloalkane dehalogenase. *LinB J Biol Chem* **287**(34):29062-74.

339. Ma X, **Kovács M**, Conti M A, Wang A, Zhang Y, Sellers JR, Adelstein RS. (2012) Nonmuscle myosin II exerts tension but does not translocate actin in vertebrate cytokinesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**(12):4509-14.
340. Ujfalusi Z, **Kovács M**, **Nagy NT**, Barko Sz, Hild G, Lukacs A, Nyitrai M, Bugyi B. (2012) Myosin and tropomyosin stabilize the conformation of formin-nucleated actin filaments. *J Biol Chem* **287**(38):31894-904.
- 2013**
341. **Venekei I**, **Marokházi J**. (2013) PRTA peptidases. In Neil D. Rawlings and Guy S. Salvesen, editors: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, Oxford: Academic Press, pp. 877 - 882.
342. Rovó P, Stráner P, Láng A, Bartha I, Huszár K, **Nyitrai L**, Perczel A. (2013) Structural insights into the Trp-cage folding intermediate formation. *Chemistry*. **19**(8):2628-40.
343. Elleuche S, **Fodor K**, Klippel B, von der Heyde A, Wilmanns M, Antranikian G. (2013) Structural and biochemical characterization of a NAD⁺-dependent alcohol dehydrogenase from *Oenococcus oeni* as a new model molecule for bioindustrial applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **97**(20):8963-75.
344. **Peragovics A**, **Simon Z**, Tombor L, **Jelinek B**, Hári P, Czobor P, **Málnási-Csizmadia A**. (2013) Virtual affinity fingerprints for target fishing: a new application of drug profile matching. *J. Chem. Inf. Model* **53**(1):103-113.
345. **Rauscher A**, Derényi I, **Gráf L**, **Málnási-Csizmadia A**. (2013) Internal friction in enzyme reactions. *IUBMB Life*. **65**(1):35-42.
346. Gál P, Dobó J, Beinrohr L, **Pál G**, Závodszy P. (2013) Inhibition of the serine proteases of the complement system. *Adv Exp Med Biol*. **735**:23-40.
347. Bibó A, **Kovács M**, Károlyi G. (2013) Overdamped mechanical model of myosin II. *Periodica Polytechnica Civil Engineering* **57**:11-19.
348. **Nagy NT**, Chakraborty S, Harami GM, Sellers JR, Sakamoto T, **Kovács M**. (2013) A subdomain interaction at the base of the lever allosterically tunes the mechanochemical mechanism of myosin 5A. *PLoS One* **8**(5):e62640.
349. **Harami GM**, **Gyimesi M**, **Kovács M**. (2013) From keys to bulldozers: expanding roles for winged helix domains in nucleic acid-binding proteins. *Trends Biochem. Sci.* **38**: 364-71.
350. **Gyimesi M**, Pires RH, Billington N, **Sarlós K**, **Kocsis ZS**, Módos K, Kellermayer MS, **Kovács M**. (2013) Visualization of human blooms syndrome helicase molecules bound to homologous recombination *FASEB J.* **27**: 4954-64.
351. **Mihály Kovács** profile interview *Newsletter of the Biophysical Society* (USA)
352. **Kocsis ZS**, Haracska L, Szüts D, **Kovács M**. (2013) DNS-hibajavítás megkettőződéskor. *Természet Világa* **144**(6): 271-3.
353. **Molnár T**, **Vörös J**, **Szedler B**, **Takáts K**, **Kardos J**, Katona G, **Gráf L**. (2013) Comparison of complexes formed by a crustacean and a vertebrate trypsin with bovine pancreatic trypsin inhibitor - the key to achieving extreme stability? *FEBS J.* **280**(22):5750-63.
354. Frank Odei-Addo, Carminita Frost, Nanette Smith, Tomohisa Ogawa, Koji Muramoto, Maria Luiza Vilela Oliva, **Gráf L**, and Ryno Naude (2013) Biochemical characterization of acacia schweinfurthii serine proteinase inhibitor *J Enzyme Inhib Med Chem.* **29**(5):633-8.
355. Megyeri M, Harmat V, Major B, Végh Á, Balczer J, **Héja D**, Szilágyi K, Datz D, **Pál G**, Závodszy P, Gál P, Dobó J. (2013) Quantitative characterization of the activation steps of mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases (MASPs) points to the central role of MASP-1 in the initiation of the complement lectin pathway. *J Biol Chem.* **288**(13):8922-34.

356. Masoudi N, Fancsalszky L, Pourkarimi E, Vellai T, **Alexa A, Reményi A**, Gartner A, Mehta A, Takács-Vellai K. (2013) The NM23-H1/H2 homolog NDK-1 is required for full activation of ras signaling in *C. elegans*. *Development*;140(16):3486-95.
357. **Gógl G, Törő I, Reményi A**. (2013) Protein-peptide complex crystallization: a case study on the ERK2 mitogen-activated protein kinase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. **69**(3):486-9.
358. **Végner L**, Peragovics A, Tombor L, **Jelinek B**, Czobor P, Bender A, **Simon Z, Málnási-Csizmadia A**. (2013) Experimental confirmation of new drug-target interactions predicted by drug profile matching. *J Med Chem*. **56**(21):8377-88.
359. Kovács D, **Simon Z**, Hári P, **Málnási-Csizmadia A**, Hegedűs C, Drimba L, Németh J, Sári R, Szilvássy Z, Peitl B. (2013) Identification of PPAR γ ligands with one-dimensional drug profile matching. *Drug Des Devel Ther*;7:917-28.

2014

360. **Kocsis ZS, Sarlós K, Harami GM, Martina M, Kovács M** (2014) A nucleotide- and HRDC-domain-dependent structural transition in DNA-bound RecQ helicase. *J. Biol. Chem*. **289**:5938-49.
361. **Sarlós K, Gyimesi M**, Kele Z, **Kovács M**. (2014) Mechanism of RecQ helicase mechanoenzymatic coupling reveals that the DNA interactions of the ADP-bound enzyme control translocation run terminations. *Nucleic Acids Res. Epub* **43**(2):1090-7.
362. Duelli A, **Kiss B**, Lundholm I, Bodor A, Petoukhov MV, Svergun DI, **Nyitray L**, Katona G. (2014) The C-terminal random coil region tunes the Ca²⁺-binding affinity of S100A4 through conformational activation. *PLoS One*, **9**(5):e97654.
363. Bodor A, **Radnai L, Hetényi Cs, Rapali P**, Láng A, Kövér KE, Perczel A, Wahlgren WY, Katona G, **Nyitray L**. (2014) DYNLL2 dynein light chain binds to an extended, unstructured linear motif of myosin 5A tail. *Biochemistry*, **53**(45):7107-22.
364. Takeda AN, Oberoi-Khanuja TK, Glatz G, Schulenburg K, Scholz RP, Carpy A, Macek B, **Remenyi A**, Rajalingam K. (2014) Ubiquitin-dependent regulation of MEKK2/3-MEK5-ERK5 signaling module by XIAP and CIAP1. *EMBO J*. **33**(16):1784-801.
365. Ikenoue T, Lee YH, **Kardos J**, Saiki M, Yagi H, Kawata Y, Goto Y. (2014) Cold denaturation of alpha-synuclein amyloid fibrils. *Angew Chem* **53**(30):7799-7804.
366. Muta H, Lee YH, **Kardos J**, Lin Y, Yagi H, Goto Y. (2014) Supersaturation-limited amyloid fibrillation of insulin revealed by ultrasonication. *J Bio Chem* **289**(26):18228-18238.
367. Ikenoue T, Lee YH, **Kardos J**, Yagi H, Ikegami T, Naiki H, Goto Y. (2014) Heat of supersaturation-limited amyloid burst directly monitored by isothermal titration calorimetry. *Proc Natl Acad Sci USA* **111**(18):6654-6659.
368. **Nyitray L** Egy szimmetrikus homodimer Ca²⁺-kötő fehérje, az S100A4 aszimmetrikus kölcsönhatásai. (2014) *Magyar kémiai folyóirat - kémiai közlemények* **120**(4):159-166.
369. **Képiró M, Várkuti BH, Végner L**, Vörös G, **Hegyí G**, Varga M, **Málnási-Csizmadia A**. (2014) Para-nitroblebbistatin, the non-cytotoxic and photostable myosin II inhibitor. *Angew Chem* **53**(31):8211-5.
370. Swenson AM, Trivedi DV, **Rauscher AA**, Wang Y, Takagi Y, Palmer BM, **Málnási-Csizmadia A**, Debold EP, Yengo CM. (2014) Magnesium modulates actin binding and ADP release in myosin motors. *J Biol Chem*. **289**(34):23977-91.
371. **Várkuti BH**, Yang Z, **Malnasi-Csizmadia A**. (2014) Structural model of weak binding actomyosin in the prepowerstroke state. *J Biol Chem*. **290**(3):1679-88.
372. Orgován N, **Rauscher A, Málnási-Csizmadia A**, Derényi I. (2014) Viscosity dependence of passage through a fluctuating bottleneck. *J Chem Phys*. **141**(21):215101.

2015

373. **Kardos J, Kiss B, Micsonai A, Rovo P, Menyhard DK.** (2015) Phosphorylation as conformational switch from the native to amyloid state - Trp-cage as protein aggregation model. *J Phys Chem B* **119**(7):2946-55.
374. Hall D, **Kardos J**, Edskes H, Carver JA, Goto Y. (2015) A multi-pathway perspective on protein aggregation: implications for control of the rate and extent of amyloid formation. *Febs letters* **589**(6):672-9.
375. Adachi M, So M, Sakurai K, **Kardos J**, Goto Y. (2015) Supersaturation-limited and unlimited phase transitions compete to produce the pathway complexity in amyloid fibrillation. *J Biol Chem* **290**(29):18134-18145.
376. Sakurai K, Nakahata R, Lee YH, **Kardos J**, Ikegami T, Goto Y. (2015) Effects of a reduced disulfide bond on aggregation properties of the human IgG1 CH3 domain *Biochim Biophys Acta.* **1854**(10):1526-1535.
377. Nyíri K, Kóhegyi B, **Micsonai A, Kardos J**, Beáta G Vértessy (2015) Evidence-based structural model of the staphylococcal repressor protein: separation of functions into different domains. *Plos one* **10**(9):e0139086.
378. **Micsonai A**, Wien F, **Kernya L**, Lee YH, Goto Y, Refregiers M, **Kardos J.** (2015) Accurate secondary structure prediction and fold recognition for circular dichroism spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* **112**(24):E3095-E3103.
379. Lazar A, Lenkey N, **Pesti K**, Fodor L, **Mike A.** (2015) Different pH-sensitivity patterns of 30 sodium channel inhibitors suggest chemically different pools along the access pathway. *Front pharmacol.* **6**:210.
380. **Gráf L, Molnár T, Kardos J**, Gáspári Z, Katona G. (2015) The role of structural flexibility and stability in the interaction of serine proteases with their inhibitors. *Curr Protein Pept Sci* **16**(6):521-531.
381. Navarrete-del-Toro MA, García-Carreño FL, Hernández-Cortés P, **Molnár T, Gráf L.** (2015) Biochemical characterisation of chymotrypsin from the midgut gland of yellowleg shrimp, *Penaeus californiensis.* *Food chem.* **173**:147-55.
382. **Patthy A, Molnár T, Porrogi P**, Naudé R, **Gráf L.** (2015) Isolation and characterization of a protease inhibitor from acacia karroo with a common combining loop and overlapping binding sites for chymotrypsin and trypsin. *Arch biochem biophys.* **565**:9-16.
383. **Képiró M, Várkuti BH, Rauscher AA**, Kellermayer MS, **Varga M, Málnási-Csizmadia A.** (2015) Molecular tattoo: subcellular confinement of drug effects. *Chem Biol.* **22**(4):548-58.
384. Jeszenői N, Horváth I, **Bálint M**, van der Spoel D, **Hetényi C.** (2015) Mobility-based prediction of hydration structures of protein surfaces. *Bioinformatics.* **31**(12):1959-65.
385. Hagen S, Drepper F, Fischer S, **Fodor K**, Passon D, Platta HW, Zenn M, Schliebs W, Girzalsky W, Wilmanns M, Warscheid B, Erdmann R. (2015) Structural insights into cargo recognition by the yeast PTS1 receptor. *J Biol Chem* **290**(44):26610-26.
386. **Harami GM**, Nagy NT, **Martina M**, Neuman KC, **Kovács M.** (2015) The HRDC domain of E. coli RecQ helicase controls single-stranded DNA translocation and double-stranded DNA unwinding rates without affecting mechanoenzymatic coupling. *Sci Rep.* **5**:11091.
387. **Gógl G**, Schneider KD, Yeh BJ, Alam N, Nguyen Ba AN, Moses AM, **Hetényi C, Reményi A**, Weiss EL. (2015) The structure of an NDR/LATS kinase-mob complex reveals a novel kinase-coactivator system and substrate docking mechanism. *PLoS Biol.* **13**(5):e1002146.
388. Oroszlán G, Kortvely E, **Szakács D, Kocsis A**, Dammeier S, Zeck A, Ueffing M, Závodszy P, **Pál G**, Gál P, Dobó J. (2015) MASP-1 and MASP-2 do not activate pro-factor D in resting human blood, whereas MASP-3 is a potential activator: kinetic analysis involving specific MASP-1 and MASP-2 inhibitors. *J Immunol.* **196**(2):857-65.

389. Poór M, Lemli B, **Bálint M**, **Hetényi C**, Sali N, Kószegi T, Kunsági-Máté S. (2015) Interaction of citrinin with human serum albumin. *Toxins (Basel)*. **7**(12):5155-66.
390. Zeke A, Bastys T, Alexa A, Garai Á, Mészáros B, Kirsch K, **Dosztányi Z**, Kalinina OV, **Reményi A**. (2015) Systematic discovery of linear binding motifs targeting an ancient protein interaction surface on map kinases. *Mol Syst Biol*. **11**(11):837.
391. Dobson L, **Nyitray L**, Gáspári Z. (2015) A conserved charged single α -helix with a putative steric role in paraspeckle formation. *RNA*. **21**(12):2023-9.
392. Punta M, Simon I, **Dosztányi Z**. (2015) Prediction and analysis of intrinsically disordered proteins. *Methods Mol Biol*. **1261**:35-59.
393. Merino-Gracia J, García-Mayoral MF, **Rapali P**, Valero RA, Bruix M, Rodríguez-Crespo I (2015) DYNLT (Tctex-1) forms a tripartite complex with dynein intermediate chain and raga, hence linking this small gtpase to the dynein motor. *Febs journal* (ISSN: 1742-464X) **282**: (20) pp. 3945-3958.

2016

394. Lin Y, **Kardos J**, Imai M, Ikenoue T, Kinoshita M, Sugiki T, Ishimori K, Goto Y, Lee YH (2016) Amorphous aggregation of cytochrome C with inherently low amyloidogenicity is characterized by the metastability of supersaturation and the phase diagram. *Langmuir*. **32**(8):2010-22.
395. Dobó J, **Pál G**, Cervenak L, Gál P (2016) The emerging roles of mannose-binding lectin-associated serine proteases (masps) in the lectin pathway of complement and beyond. *Immunol Rev*. **274**(1):98-111.
396. Dobó J, **Szakács D**, Oroszlán G, Kortvely E, **Kiss B**, **Boros E**, Szász R, Závodszy P, Gál P, **Pál G** (2016) MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked. *Sci Rep* **6**:31877.
397. **Kiss B**, Kalmár L, **Nyitray L**, **Pál G** (2016) Structural determinants governing S100A4-induced isoform-selective disassembly of non-muscle myosin II filaments. *FEBS J*. **283**(11):2164-80.
398. Oroszlán G, Kortvely E, **Szakács D**, Kocsis A, Dammeier S, Zeck A, Ueffing M, Závodszy P, **Pál G**, Gál P, Dobó J (2016) MASP-1 and MASP-2 do not activate pro-factor D in resting human blood, whereas MASP-3 is a potential activator: kinetic analysis involving specific MASP-1 and MASP-2 inhibitors. *J Immunol*. **196**(2):857-65.
399. Pilely K, Rosbjerg A, Genster N, Gal P, **Pál G**, Halvorsen B, Holm S, Aukrust P, Bakke SS, Sporsheim B, Nervik I, Niyonzima N, Bartels ED, Stahl GL, Mollnes TE, Espevik T, Garred P (2016) Cholesterol crystals activate the lectin complement pathway via ficolin-2 and MBL - implications for the progression of atherosclerosis. *J Immunol*. **196**(12):5064-74.
400. **Várkúti BH**, **Képiró M**, **Horváth IÁ**, **Végner L**, **Ráti S**, **Zsigmond Á**, **Hegyí G**, Lenkei Z, Varga M, **Málnási-Csizmadia A** (2016) A highly soluble, non-phototoxic, non-fluorescent blebbistatin derivative. *Sci Rep*. **6**:26141.
401. **Peragovics A**, **Simon Z**, **Málnási-Csizmadia A**, Bender A (2016) Modeling polypharmacological profiles by affinity fingerprinting. *Curr Pharm Des*. **22**(46):6885-6894.
402. Green B, et al. **Malnasi-Csizmadia A**, Steiger A, Müller AS, Helm M, Schramm U, Cowan T, Michel P, Cavalleri A et al. (2016) High-field high-repetition-rate sources for the coherent THz control of matter. *Sci Rep*. **6**:22256.
403. Osteikoetxea-Molnár A, Szabó-Meleg E, Tóth EA, Oszvald Á, Izsépi E, Kremlitzka M, **Biri B**, **Nyitray L**, Bozó T, Németh P, Kellermayer M, Nyitrai M, Matko J. (2016) The growth determinants and transport properties of tunneling nanotube networks between B lymphocytes. *Cell Mol Life Sci*. **73**(23):4531-4545.

404. Herman BE, Szabó J, Bacsa I, Wölfling J, Schneider G, **Bálint M, Hetényi C**, Mernyák E, Szécsi M (2016) Comparative investigation of the in vitro inhibitory potencies of 13-epimeric estrones and D-secoestrone towards 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J Enzyme Inhib Med Chem.* **31**(sup3):61-69.
405. Pálffy G, **Kiss B, Nyitray L**, Bodor A. (2016) Multilevel changes in protein dynamics upon complex formation of the calcium-loaded S100A4 with a nonmuscle myosin IIA tail fragment. *Chembiochem.* **17**(19):1829-1838.
406. Gellén B, Völgyi K, **Györffy BA**, Darula Z, Hunyadi-Gulyás É, Baracska P, Czurkó A, Hernádi I, Juhász G, Dobolyi Á, Kékesi KA. (2016) Proteomic investigation of the prefrontal cortex in the rat clomipramine model of depression. *J Proteomics.* **153**:53-64.
407. Noda S, So M, Adachi M, **Kardos J**, Akazawa-Ogawa Y, Hagihara Y, Goto Y (2016) Thioflavin T-silent denaturation intermediates support the main-chain-dominated architecture of amyloid fibrils. *Biochemistry.* **55**(28):3937-48.
408. Mészáros B, Zeke A, Reményi A, Simon I, **Dosztányi Z** (2016) Systematic analysis of somatic mutations driving cancer: uncovering functional protein regions in disease development. *Biol Direct.* **11**:23.
409. **Gyimesi M, Harami GM, Kocsis ZS, Kovács M.** (2016) Recent adaptations of fluorescence techniques for the determination of mechanistic parameters of helicases and translocases. *Methods.* **108**:24-39.
410. Thangaraju K, **Biri B**, Schlosser G, **Kiss B, Nyitray L**, Fésüs L, Király R (2016) Real-time kinetic method to monitor isopeptidase activity of transglutaminase 2 on protein substrate. *Anal Biochem.* **505**:36-42.
411. **Györffy BA**, Gulyássi P, Gellén B, Völgyi K, Madarasi D, Kis V, Ozohanics O, Papp I, Kovács P, Lubec G, Dobolyi Á, **Kardos J**, Drahos L, Juhász G, Kékesi KA (2016) Widespread alterations in the synaptic proteome of the adolescent cerebral cortex following prenatal immune activation in rats. *Brain Behav Immun.* **56**:289-309.
412. Zsakai A, Karkus Z, Utczas K, **Biri B**, Sievert LL, Bodzsar EB. (2016) Body fatness and endogenous sex hormones in the menopausal transition. *Maturitas.* **87**:18-26.
413. Sajó R, Tóke O, Hajdú I, Jankovics H, **Micsonai A**, Dobó J, **Kardos J**, Vonderviszt F (2016) Structural plasticity of the salmonella flagellar export chaperone. *FEBS Lett.* **590**(8):1103-13.
414. **Biri B, Kiss B**, Király R, Schlosser G, Láng O, Kőhidai L, Fésüs L, **Nyitray L.** (2016) Metastasis-associated S100A4 is a specific amine donor and an activity-independent binding partner of transglutaminase-2. *Biochem J.* **473**(1):31-42.
415. **Gógl G**, Alexa A, **Kiss B**, Katona G, **Kovács M**, Bodor A, **Reményi A, Nyitray L.** (2016) Structural basis of ribosomal S6 kinase 1 (RSK1) inhibition by S100B protein: modulation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling cascade in a calcium-dependent way. *J Biol Chem.* **291**(1):11-27.
416. Jeszenői N, **Bálint M**, Horváth I, van der Spoel D, **Hetényi C** (2016) Exploration of interfacial hydration networks of target-ligand complexes. *J Chem Inf Model.* **56**(1):148-58.
417. Schay G, Borka B, **Kernya L, Bulyáki É, Kardos J**, Fekete M, Fidy J (2016) Without binding ATP, human Rad51 does not form helical filaments on ssDNA. *J Phys Chem B.* **120**(9):2165-78.
- 2017**
418. Tang WJ, Blair CA, Walton SD, **Málnási-Csizmadia A**, Campbell KS, Yengo CM (2017) Modulating beta-cardiac myosin function at the molecular and tissue levels. *Front Physiol.* **7**:659.

419. **Gógl G, Biri-Kovács B**, Póti ÁL, **Vadászi H**, Szeder B, Bodor A, Schlosser G, Ács A, Turiák L, Buday L, Alexa A, **Nyitray L, Reményi A** (2017) Dynamic control of RSK complexes by phosphoswitch-based regulation. *FEBS J.* **285**(1):46-71.
420. **Dosztányi Z** (2017) Prediction of protein disorder based on iupred. *Protein Sci.* **27**(1):331-340.
421. Mills M, **Harami GM**, Seol Y, **Gyimesi M, Martina M, Kovács ZJ, Kovács M**, Neuman KC (2017) RecQ helicase triggers a binding mode change in the SSB-DNA complex to efficiently initiate DNA unwinding. *Nucleic Acids Res.* **45**(20):11878-11890.
422. Necci M, Piovesan D, **Dosztányi Z**, Tompa P, Tosatto SCE (2017) A comprehensive assessment of long intrinsic protein disorder from the disprot database. *Bioinformatics.* **33**(9):1402-1404.
423. Horváth G, Biczók L, Majer Z, **Kovács M, Micsonai A, Kardos J**, Toke O. (2017) Structural insight into a partially unfolded state preceding aggregation in an intracellular lipid-binding protein. *FEBS J.* **284**(21):3637-3661.
424. **Ecsédi P, Kiss B, Gógl G, Radnai L**, Buday L, Koprivanacz K, Liliom K, Leveles I, Vértessy B, Jeszenői N, **Hetényi C**, Schlosser G, Katona G, **Nyitray L** (2017) Regulation of the equilibrium between closed and open conformations of annexin A2 by N-terminal phosphorylation and s100a4-binding *Structure.* **25**(8):1195-1207.
425. Bibó A, Károlyi G, **Kovács M.** (2017) Unrevealed part of myosin's powerstroke accounts for high efficiency of muscle contraction *Biochim Biophys Acta.* **1861**(9):2325-2333.
426. Necci M, Piovesan D, **Dosztányi Z**, Tosatto SCE (2017) Mobidb-lite: fast and highly specific consensus prediction of intrinsic disorder in proteins. *Bioinformatics.* **33**(9):1402-1404.
427. Poór M, Kunsági-Máté S, **Bálint M, Hetényi C**, Gerner Z, Lemli B (2017) Interaction of mycotoxin zearalenone with human serum albumin. *J Photochem Photobiol B.* **170**:16-24.
428. Sormanni P, Piovesan D, Heller GT, Bonomi M, Kukic P, Camilloni C, Fuxreiter M, **Dosztányi Z**, Pappu RV, Babu MM, Longhi S, Tompa P, Dunker AK, Uversky VN, Tosatto SC, Vendruscolo M (2017) Simultaneous quantification of protein order and disorder. *Nat Chem Biol.* **13**(4):339-342.
429. Mészáros B, Kumar M, Gibson TJ, Uyar B, **Dosztányi Z** (2017) Degrons in cancer. *Sci Signal.* **10**(470).
430. Simor A, **Györfly BA**, Gulyássy P, Völgyi K, Tóth V, Todorov MI, Kis V, **Borhegyi Z**, Szabó Z, Janáky T, Drahos L, Juhász G, Kékesi KA (2017) The short- and long-term proteomic effects of sleep deprivation on the cortical and thalamic synapses. *Mol Cell Neurosci.* **79**:64-80.
431. **Harami GM**, Seol Y, In J, **Ferenczióvá V, Martina M, Gyimesi M, Sarlós K, Kovács ZJ, Nagy NT**, Sun Y, Vellai T, Neuman KC, **Kovács M** (2017) Shuttling along DNA and directed processing of D-loops by RecQ helicase support quality control of homologous recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **114**(4):E466-E475.
432. **Boros E**, Szabó A, **Zboray K, Héja D, Pál G**, Sahin-Tóth M. (2017) Overlapping specificity of duplicated human pancreatic elastase 3 isoforms and archetypal porcine elastase 1 provides clues to evolution of digestive enzymes. *J Biol Chem.* **292**(7):2690-2702.
433. Piovesan D, Tabaro F, Mičetić I, Necci M, Quaglia F, Oldfield CJ, Aspromonte MC, Davey NE, Davidović R, **Dosztányi Z**, et al. *Nucleic Acids Res.* **45**(D1):D219-D227.
434. Finn RD, Attwood TK, Babbitt PC, Bateman A, Bork P, Bridge AJ, Chang HY, **Dosztányi Z**, et al. (2017) Interpro in 2017-beyond protein family and domain annotations. *Nucleic Acids Res.* **45**(D1):D190-D199.
435. Völgyi K, Udvari EB, Szabó ÉR, **Györfly BA**, Hunyadi-Gulyás É, Medzihradsky K, Juhász G, Kékesi KA, Dobolyi Á (2017) Maternal alterations in the proteome of the medial prefrontal cortex in rat. *J Proteomics.* **153**:65-77.
436. **Bálint M**, Jeszenői N, Horváth I, Ábrahám IM, **Hetényi C** (2017) Dynamic changes in binding interaction networks of sex steroids establish their non-classical effects. *Sci Rep.* **7**(1):14847.

437. Schad É, Fichó E, Pancsa R, Simon I, **Dosztányi Z, Mészáros B** (2017) Dibs: A repository of disordered binding sites mediating interactions with ordered proteins. *Bioinformatics*, **34**(3):535-537.
438. **Dosztányi Z, Tompa P.** (2017) Bioinformatics approaches to the structure and function of intrinsically disordered proteins. *J. Rigden D. (eds) From Protein Structure to Function with Bioinformatics pp 167-203.* Springer, Dordrecht; ISBN 978-94-024-1069-3.
439. Dudola D, **Tóth G, Nyitray L, Gáspári, Z.** (2017) Consensus prediction of charged single alpha-helices with csahserver. *Methods Mol Biol.* **1484**:25-34.
440. **Biri-Kovács B, Kiss B, Vadászi H, Gógl G, Pálfy G, Török G, Homolya L, Bodor A, Nyitray L** (2017) Ezrin interacts with S100A4 via both its N- and C-terminal domains. *PLoS One.* **12**(5):e0177489.
- 2018**
441. Piovesan D, Tabaro F, Paladin L, Necci M, Micetic I, Camilloni C, Davey N, **Dosztányi Z, Mészáros B, Monzon AM, Parisi G, Schad E, Sormanni P, Tompa P, Vendruscolo M, Vranken WF, Tosatto SCE.** (2018) MobiDB 3.0: more annotations for intrinsic disorder, conformational diversity and interactions in proteins. *Nucleic Acids Res.***46**(D1):D471-D476.
442. **Erdős G, Szaniszló T, Pajkos M, Hajdu-Soltész B, Kiss B, Pál G, Nyitray L, Dosztányi Z.** (2018) Novel linear motif filtering protocol reveals the role of the LC8 dynein light chain in the Hippo pathway. *PLoS Comput Biol.* **13**(12):e1005885.
443. **Bálint M, Jeszenői N, Horváth I, van der Spoel D, Hetényi C.** (2018) Systematic exploration of multiple drug binding sites. *J Cheminform.* **9**(1):65.
444. Jenny L, Dobó J, Gál P, **Pál G, Lam WA, Schroeder V.** (2018) MASP-1 of the complement system enhances clot formation in a microvascular whole blood flow model. *PLoS One.* **13**(1):e0191292.
445. Schad E, Fichó E, Pancsa R, Simon I, **Dosztányi Z, Mészáros B.** (2018) DIBS: a repository of disordered binding sites mediating interactions with ordered proteins. *Bioinformatics.* **34**(3):535-537.
446. **Ferenczióvá V, Harami GM, Németh JB, Vellai T, Kovács M.** (2018) Functional fine-tuning between bacterial DNA recombination initiation and quality control systems. *PLoS One.* **13**(2):e0192483.
447. Paréj K, Kocsis A, Enyingi C, Dani R, Oroszlán G, Beinrohr L, Dobó J, Závodszy P, **Pál G, Gál P.** (2018) 10. Cutting Edge: A New Player in the Alternative Complement Pathway, MASP-1 Is Essential for LPS-Induced, but Not for Zymosan-Induced, Alternative Pathway Activation. *J Immunol.* **200**(7):2247-2252.
448. Špírek M, Mlcoušková J, Belán O, **Gyimesi M, Harami GM, Molnár E, Novacek J, Kovács M, Krejci L.** (2018) Human RAD51 rapidly forms intrinsically dynamic nucleoprotein filaments modulated by nucleotide binding state. *Nucleic Acids Res.* **46**(8):3967-3980.
449. Hotzi B, Kosztelnik M, Hargitai B, Takács-Vellai K, Barna J, Bördén K, **Málnási-Csizmadia A, Lippai M, Ortutay C, Bacquet C, Pasparaki A, Arányi T, Tavernarakis N, Vellai T.** (2018) Sex-specific regulation of aging in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell.* **17**(3):e12724.
450. **Lukacs P, Földi MC, Valánszki L, Casanova E, Biri-Kovács B, Nyitray L, Málnási-Csizmadia A, Mike A.** (2018) Non-blocking modulation contributes to sodium channel inhibition by a covalently attached photoreactive riluzole analog. *Sci Rep.* **8**(1):8110.
451. Zátonyi A, **Borhegyi Z, Srivastava M, Cserpán D, Somogyvári Z, Kisvárday Z, Fekete Z.** (2018) Functional brain mapping using optical imaging of intrinsic signals and simultaneous high-resolution cortical electrophysiology with a flexible, transparent microelectrode array. *Sens Actuators B Chem.* **273**:519-526.

452. Zátanyi A, Fedor F, **Borhegyi Z**, Fekete Z. (2018) In vitro and in vivo stability of black-platinum coatings on flexible, polymer microECoG arrays. *J Neural Eng.* **15**(5):054003.
453. **Györfly BA**, **Kun J**, Török G, **Bulyáki É**, **Borhegyi Z**, Gulyássi P, Kis V, Szocsics P, **Micsónai A**, Matkó J, Drahos L, Juhász G, Kékesi KA, **Kardos J**. (2018) Local apoptotic-like mechanisms underlie complement-mediated synaptic pruning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **115**(24):6303-6308.
454. **Mészáros B**, **Erdos G**, **Dosztányi Z**. (2018) IUPred2A: context-dependent prediction of protein disorder as a function of redox state and protein binding. *Nucleic Acids Res.* **46**(W1):W329-W337.
455. **Micsónai A**, Wien F, **Bulyáki É**, **Kun J**, **Moussong É**, Lee YH, Goto Y, Réfrégiers M, **Kardos J**. (2018) BeStSel: a web server for accurate protein secondary structure prediction and fold recognition from the circular dichroism spectra. *Nucleic Acids Res.* **46**(W1):W315-W322.
456. Kovács Á, Dudola D, **Nyitray L**, Tóth G, Nagy Z, Gáspári Z. (2018) Detection of single alpha-helices in large protein sequence sets using hardware acceleration. *J Struct Biol.* doi: 10.1016/j.jsb.2018.06.005.
457. **Rauscher AA**, **Gyimesi M**, **Kovács M**, **Málnási-Csizmadia A**. (2018) Targeting Myosin by Blebbistatin Derivatives: Optimization and Pharmacological Potential. *Trends Biochem Sci.* doi: 10.1016/j.tibs.2018.06.006.
458. Halasz, H., Ghadaksaz, A., Madarasz, T., Huber, K., **Harami, G.**, Toth, E. A., Osteikoetxea-Molnar, A., **Kovács, M.**, Balogi, Z., Nyitrai, M., Matko, J. & Szabó-Meleg, E. (2018) Live cell superresolution-SIM imaging analysis of the intercellular transport of microvesicles and costimulatory proteins via nanotubes between immune cells. *Meth Appl Fluoresc.* doi: 10.1088/2050-6120/aad57d.
459. **Ecsédi P**, Billington N, Pálffy G, **Gógl G**, **Kiss B**, **Bulyáki É**, Bodor A, Sellers JR, **Nyitray L**. (2018) Multiple S100 protein isoforms and C-terminal phosphorylation contribute to the paralog-selective regulation of non-muscle myosin 2 filaments. *J Biol Chem.* doi: 10.1074/jbc.RA118.004277.
460. Adachi M, Noji M, So M, Sasahara K, **Kardos J**, Naiki H, Goto Y. (2018) Aggregation-phase diagrams of β 2-microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates. *J Biol Chem.* doi:10.1074/jbc.RA118.004683.
461. Hajdú I, **Kardos J**, Major B, Fabó G, Lőrincz Z, Cseh S, Dormán G. (2018) Inhibition of the LOX enzyme family members with old and new ligands. selectivity analysis revisited. *Bioorg Med Chem Lett.* doi: 10.1016/j.bmcl.2018.07.001.



