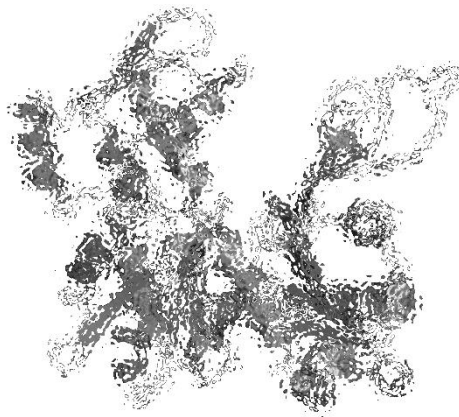


MTA Doktori Értekezés
Tézisek

Az aktin sejtváz funkcionális polimorfizmusa:
aktinkötő fehérjék vizsgálata

Bugyi Beáta



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
2024



Olvasd föl – parancsolta a Király a fehér Nyuszinak.

A fehér Nyuszi feltette pápaszemét.

– Hol kezdjem felség? – kérdezte.

– Kezdd a kezdetén – mondta a Király –, és leghelyesebb, ha a végén végzed.

Lewis Carroll: Alice Csodaországban

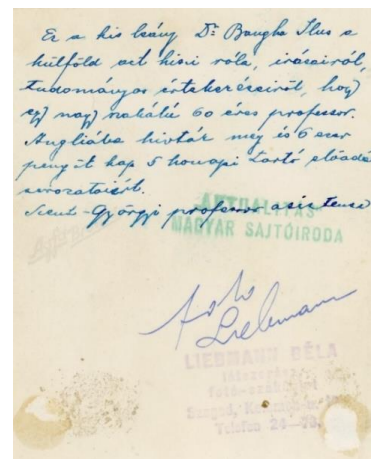
Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	3
Bevezetés	4
Az aktin fehérje, több mint 80 évnyi folyamatos inspiráció.....	4
Az aktin inherens fiziko-kémiai sajátosságai.....	5
Az aktin önszerveződésének mechanizmusai.....	6
Az intracelluláris aktin hálózatok funkcionális polimorfizmusa.....	7
A sejt motilis sajátosságaiban meghatározó citoskeletális polimer rendszerek.....	9
Kapcsolódó publikációk.....	11
Motiváció, hipotézis, célkitűzések	13
Eredmények 1 - A tropomiozin izoformák a protrúziós aktin hálózatok, a lamellipodium és a lamella koordinációjában	14
Hipotézis, célkitűzések, kérdések.....	14
Eredmények és kapcsolódó publikációk.....	15
A Tpm protrúziós fenotípusának modellje.....	16
A lamellipodium és a lamella szegregációjának mechanizmusai.....	17
Eredmények 2 - A DAAM forin az aktin sejtvdinamika szabályozásában és az aktin és a mikrotubulus sejtvdinamika funkcionális integrációjában	19
Hipotézis, célkitűzések, kérdések.....	19
Eredmények és kapcsolódó publikációk.....	20
A DAAM:aktin kölcsönhatás szerkezeti modellje, a DAD-CT FH2 közvetített aktin összeszerelésre kifejtett hatásának molekuláris alapjai.....	22
A DAAM biokémiai aktivitásai és biológiai funkciói közötti korreláció a növekedési kúp sejtvdinamika szabályozásában.....	23
Eredmények 3 - A Flightless-I az aktin sejtvdinamika szabályozásában ..	26
Hipotézis, célkitűzések, kérdések.....	26
Eredmények és kapcsolódó publikációk.....	27
A Flightless-I biokémiai aktivitásai és biológiai funkciói közötti korreláció az aktin sejtvdinamika szabályozásában.....	27
Módszerek	30
Módszertani fejlesztésekhez kapcsolódó eredmények és publikációk.....	31
Szintézis - tézispontok, tudományos szempontból új eredmények	33
Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények	34
További tudományos közlemények	36
Köszönetnyilvánítás	40
Irodalomjegyzék	44

Bevezetés

Az aktin fehérje, több mint 80 évnyi folyamatos inspiráció

Az aktinkutatás története az 1940-es évek elején a II. világháború alatt kezdődött Szent-Györgyi Albert laboratóriumában a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Kémiai Intézetben (1. ábra). Az aktin fehérjét Szent-Györgyi munkatársaival, Banga Ilonával és Straub F. Brunóval azonosította és izolálta elsőként nyúl vázizomból [1-7]. Korszakalkotó eredményeiket a *Studies* három kötetében publikálták. A tanulmányok facsimile kiadása a közelmúltban látott napvilágot [8]. A felfedezés az izom biokémiai és orvosbiológiai kutatások egyik mérföldköve, többek között azért is, mert az aktin azonosítása és izolálása mellett elsőként mutatott rá az aktin és a miozin II közötti ATP-függő kölcsönhatás jelentőségére az izomkontrakcióban.



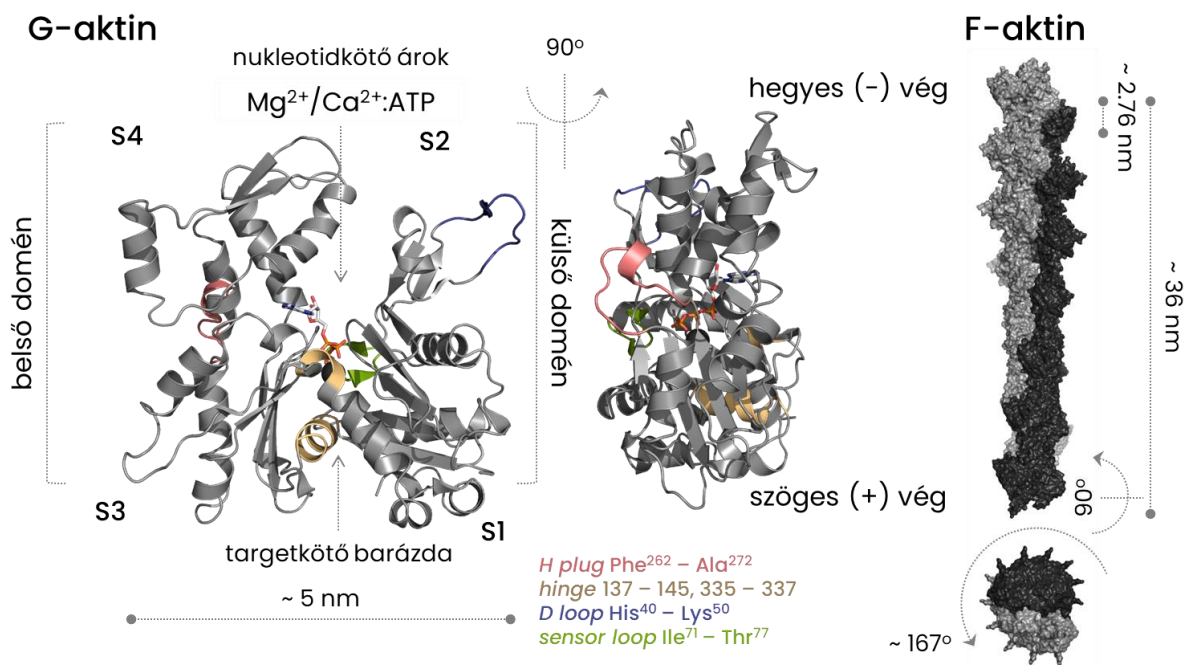
1. ábra: Szent-Györgyi Albert laboratóriumában legközvetlenebb munkatársával, Banga Ilonával. Az ábra forrása: SZTE Klebelsberg Könyvtár Képtár és Médiatéka, létrehozó: Liebmann Béla [9].

Az ezt követő több mint 80 évnyi kutatómunka az aktin funkcionális sokszínűségét tárta fel. Mára ismert, hogy az aktin nem csupán az izom, de a nemizom sejtekben is nélkülözhetetlen alkotó. Az aktin sejtvázas meghatározó jóformán minden sejtfunkcióban, sokrétű működését az aktinkötő fehérjék tárháza finomhangolja [10-12]. Az aktin sokoldalúsága bővült annak felismerésével, hogy a citoplazma mellett a fehérje a sejtmagban is előfordul [13-16]. Itt szerepet játszik többek között a transzkripció szabályozásában, a kromatin átrendezésben, a DNS hibajavításban és import/export folyamatokban. A következő áttörést a bakteriális genom által kódolt aktin homológ fehérjék (pl. MreB, FtsA, MamK, ParM) azonosítása jelentette, amelyek a sejtosztódásban, a sejt morfológia kialakításában, a sejtfal bioszintézisében, a DNS szegregációban és a magnetotaxisban játszanak szerepet [17-19]. Az aktin evolúciójának tekintetében jelentős felfedezéshez vezetett az *Archaea* domén *Asgard* rendszertani csoportjának genomikai elemzése, amely számos eukarióta homológot, így aktint és aktinkötő fehérjéket kódoló gént is

azonosított [20-23]. Az aktin inherens sajátságai távolinak tűnő területek szakembereit, mérnököket és matematikusokat is inspirálnak, akik 3D aktin hálózatok alkotta elektromos kapcsolatok [24] vagy az aktomiozin gépezet alapú nanofabrikált bioszámítógépek [25] építését valósították meg.

Az aktin inherens fiziko-kémiai sajátságai

Az emlősök genomja hat aktint kódoló gént tartalmaz, ezek mindegyikéről egy fehérje izoforma képződik (kanonikus izoformák) [26-28]. Az izoformák eloszlása szövetspecifikus (nemizom sejtek: β -citoplazmatikus (*Actb*), γ -citoplazmatikus (*Actg1*), izomsejtek: α -vázizom (*Acta1*), α -szívizom (*Actc1*), α -vaszkuláris simaizom (*Acta2*), γ -enteriális simaizom (*Actg2*)). A gerinces altörzs aktin géncsaládnhoz további két ortológ tartozik (aktin $\alpha4$ (*Acta4*), aktin $\epsilon1$ (*Acte1*)) [28]. Az aktin fehérje két formában fordulhat elő: gömbszerű, illetve inkább lapos, a szalagosfánk alakjára emlékeztető monomerként (globuláris, G-aktin) és a monomerek összekapcsolódása révén létrejött polimerként (filamentális, F-aktin) (2. ábra) [29, 30]. A két forma leírása elsőként Straub viszkozimetriai mérései alapján történt meg, a G-aktin és F-aktin elnevezés Szent-György Alberttől származik [31]. Az aktin szerkezeti sajátságai napjainkra viszonylag jól ismertek röntgenkristallográfiai és kriogén elektronmikroszkópiai eredményeknek köszönhetően [32-49].



2. ábra: Az aktin monomer (G-aktin) és polimer (F-aktin) szerkezeti sajátságai. *G-aktin*: PDB 1ATN [49]. *F-aktin*: Oda féle szerkezeti modell [47].

Az aktin önszerveződésének mechanizmusai

Az aktin sejtmentes környezetben és aktinkötő fehérjék hiányában is képes filamentumokba és filamentumokból álló magasabb rendű struktúrákba szerveződni (3. ábra).

1. *De novo nukleáció és szekvenciális alegység beépülés (elongáció) - polimerizáció*

Az aktin filamentumok kialakulása megfelelő biokémiai környezetben (pl. ionerősség, fehérjekoncentráció) spontán módon végbemegy. A nukleáció során két, illetve három monomer asszociációja révén nukleuszok alakulnak ki. A nukleáció a polimerizáció sebességmeghatározó lépése. A Brown-dinamikán alapuló szimulációval becsült kinetikai paraméterek szerint a nukleációs intermedierek asszociációja viszonylag gyors ($k_+ \sim 1-10 \mu\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$), azonban a disszociáció valószínűsége nagy ($k_- \sim 10-10^{10} \text{s}^{-1}$) [50]. A nukleációt követően a monomerek diffúziógátolt filamentumba épülése azok hossznövekedését (elongáció) eredményezi. A szerkezeti sajátosságok miatt az alegységek asszociációs és disszociációs sebességi állandói eltérőek a filamentum szöges és hegyes végén, ami annak kinetikai polaritását eredményezi [51, 52]. Egyensúlyban a monomer:filamentum arány állandó. Az egyensúlyi szabad G-aktin koncentráció a kritikus koncentráció (c_c), ami az aktin ATPáz aktivitása miatt nem klasszikus értelemben vett disszociációs egyensúlyi állandó ($K_D = k_-/k_+$).

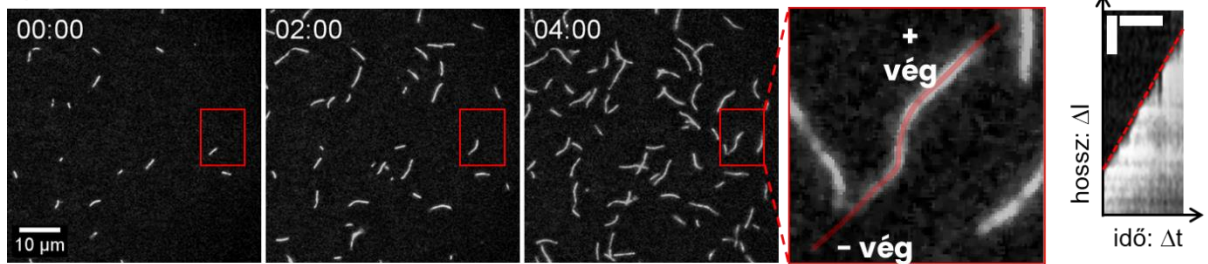
2. *Longitudinális vég-vég asszociáció - annealing*

A filamentumok egymás végeihez parallel irányítottsággal kapcsolódhatnak, ami azok hossznövekedését eredményezi (*annealing*).

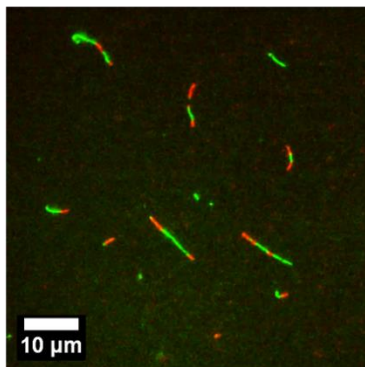
3. *Transzverzális oldal-oldal asszociáció - bundling/crosslinking*

A filamentumok oldalirányú összekapcsolódása parallel és/vagy antiparallel irányítottsággal azok megvastagodását eredményezi (kötegelés (*bundling*)/keresztkötés (*crosslinking*)).

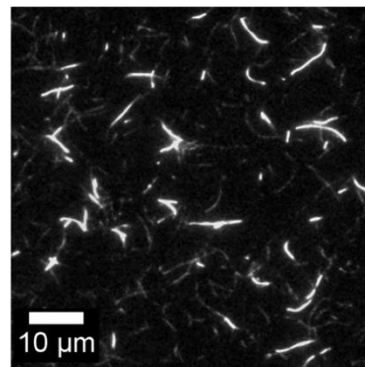
(1) *de novo* nukleáció és szekvenciális alegység beépülés polimerizáció



(2) longitudinális vég-vég asszociáció *annealing*



(3) transzverzális oldal-oldal asszociáció *bundling/crosslinking*



3. ábra: Az aktin önszerveződésének mechanizmusai.

Az aktin filamentumok összeszerelődésének megjelenítése az egyedi polimerek vizualizációjával teljes belső visszaverődésen alapuló fluoreszcencia mikroszkópiával. Az ábra forrása: [4].

(1) *De novo* nukleáció és szekvenciális alegység beépülés (*elongáció*) - polimerizáció.

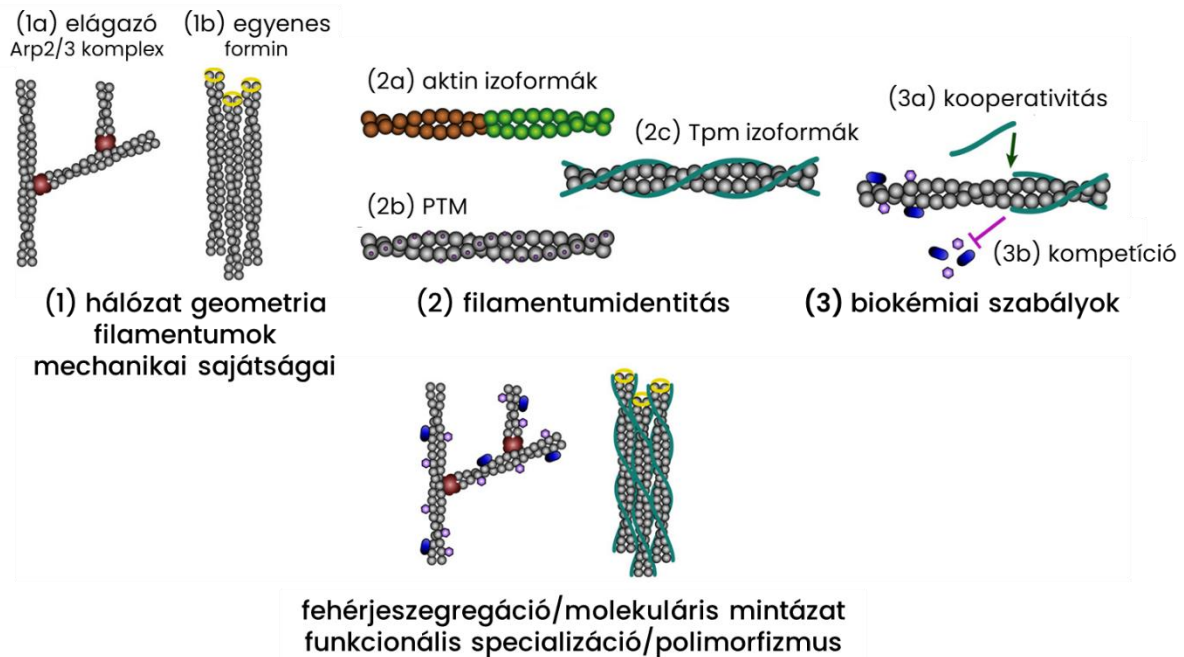
(2) *Longitudinális vég-vég asszociáció - annealing*. Az eltérő spektrális tulajdonságú fluorofórokkal jelölt filamentumok vég-vég kapcsolódását azok hossznövekedése és inhomogén fluoreszcencia emissiója tükrözi.

(3) *Transzverzális oldal-oldal asszociáció - bundling/crosslinking*. A vastagabb, magasabb intenzitású szegmensek az oldalirányban összekapcsolódott filamentumoknak, míg a vékonyabb, alacsonyabb intenzitású szakaszok az egyedi filamentumoknak felelnek meg.

Az intracelluláris aktin hálózatok funkcionális polimorfizmusa

Az élesztőtől az emberig az evolúciós távolság 1.3 milliárd év, mégis az aktin fehérje szekvenciaazonossága > 90%. Az eukarióta evolúció az aktin funkcionális diverzifikációjának tekintetében az „*egy aktin minden funkcióra*” elvet követi. Az intracelluláris környezetben az aktin sejtvázs szerveződése során a működésükben eltérő filamentumhálózatok összeszerelődésének térbeli és időbeli szabályozása, valamint funkcionális specializációja kell megvalósuljon. Az „*egy aktin minden funkcióra*” elv alapján a viszonylag kis számú aktin izoformára épülő eukarióta sejtvázs biológiai komplexitásának egyik meghatározó pillére az asszociált fehérjék aktivitásainak a sokszínűsége. Az aktin hálózatok molekuláris identitásának

kialakításában és az aktinkötő fehérjék szegregációjában (*sorting*) több mechanizmus is szerepet játszhat (4. ábra) [53].



4. ábra: Az aktin hálózatok funkcionális specializációjának mechanizmusai. PTM: poszttranszlációs módosulás, Tpm: tropomiozin. Az ábra forrása: [53].

1. Hálózat geometria/filamentumok mechanikai sajátosságai

Az aktin hálózatok geometriai sajátosságai (pl. elágazó/egyenes, parallel/antiparallel orientáció, kötegelési távolság), az aktin filamentumok mechanikai sajátosságai (pl. rugalmas/merev, rugalmassági modulus, perzisztenciahossz) [54–58].

(1a) *Arp2/3* komplex katalizált nukleáció (elágazó filamentumok, dendritikus hálózat)

(1b) *Formin* katalizált nukleáció és processzív elongáció (egyenes filamentumok)

A PhD munkám meghatározó eredményeként leírtuk, hogy a forminok komplex módon befolyásolhatják az aktin filamentumok mechanikai sajátosságait [57, 58]. Hipotézisünk szerint az aktinkötő fehérjék szegregációjában és az aktin hálózatok funkcionális specializációjában meghatározó szerepet játszanak az összeszerelő faktorok: az *Arp2/3* komplex és a forminok aktivitásuk természeténél fogva elsőként kerülnek kapcsolatba a filamentumokkal, azok mechanikai sajátosságain keresztül szabályozhatják a kölcsönhatásaikat. Az összeszerelő faktorok vezérelt *sorting*-ot nemrégiben hasadó élesztőben és tisztított fehérjerendszerekben egyedi filamentumok vizualizációján alapuló kísérletekben is alátámasztották [56].

2. Filamentumidentitás

(2a) Aktin izoformák, csendes kód (*silent code*) mechanizmus

Az aktin izoformái egymás és a fajok között is nagyfokú aminosav-szekvenciabeli konzerváltságot mutatnak [26], ugyanakkor az mRNS kódoló régióban lényegesen nagyobb az eltérés [59]. Az aktin izoformák eltérő funkcionális sajátosságait nem a kódolt fehérje, hanem a kódoló génszekvenciában való eltérések biztosíthatják a kódoló régiót érintő szinonim/csendes (*samesense*) pontmutációk révén [59, 60].

(2b) Kovalens módosulás, poszttranszlációs módosulás (PTM) [61]

(2c) Tropomiozin (*Tpm*) izoformák

A *Tpm* izoformák azimutális pozíciója a filamentumon eltérő lehet, ami az aktin sejtváz *Tpm* izoforma specifikus szabályozásának alapját jelentheti [44, 62–67].

3. Biokémiai szabályok

Az aktinkötő fehérjék

(3a) kooperatív/szinergikus, vagy

(3b) kompetitív/antagonisztikus kötődése [56, 68–70].

A sejt motilis sajátágaiban meghatározó citoskeletális polimer rendszerek

A sejtek motilis sajátágaiban meghatározók a protrúziós, adhézios és kontraktilis erő kifejtésre specializálódott citoskeletális polimer rendszerek közötti mechanikai csatolások [10, 11, 71–73] (5. ábra). A vezető élen a lamellipodium, az aktin filamentumok polarizált dinamikája által vezérelt vékony, lemezszerű membránkitüremkedés a migráló sejtek egyik fémjele. A lamellipodium mögött a sejttest felé húzódó lamella található. A filopodiumok a vezető él ujszerű projekciói. Ezek a protrúziós aktin hálózatok morfológiai és dinamikai sajátágaikban, valamint molekuláris mintázatukban is heterogenitást mutatnak. Az aktin sejtváz ugyanakkor funkcionális csatolásokon keresztül kapcsolt a mikrotubulusokhoz is, a két polimer rendszer működésének koordinációja számos sejtfolyamatban meghatározó [74–80].

1. Lamellipodium

A lamellipodium iniciátora a membrán asszociált WAVE:Arp2/3 komplex fehérjerendszer, ami az aktin filamentumok *de novo* képződését katalizálja úgy, hogy egy meglévő filamentum oldaláról egy új filamentumot nukleál (autokatalitikus *branching*) [10, 12, 51, 71, 81]. Az Arp2/3 komplex által létrehozott aktin hálózat karakterisztikus elágazó mintázatot mutat (dendritikus hálózat) [46, 82–84]. A vezető élnél a filamentumok tranziensen növekednek, elágazások kialakításában vesznek részt, majd az elongációjuk befejeződik a filamentumvégek sapkázásával (*capping*). A membránközeli, proximális zónában a polimerizációhoz kapcsolódó erőhatások hozzájárulnak a protrúziók kialakulásához. A lamellipodium szétszerelődését a membrántól távolabbi, disztális régióban az ADF/cofilin fehérje katalizálja. A lamellipodium egy gyors és a taposómalom egyensúlynak (*treadmilling*) megfelelően irányított dinamikájú hálózat [85, 86].

2. Lamella

A lamella elágazásoktól mentes, egyenes aktin filamentumokat tartalmaz és lassabb dinamika jellemzi [81]. Eredete, valamint a szerkezeti és dinamikai sajátosságainak kialakítását irányító mechanizmusok nem pontosan ismertek. Nem tisztázott például, hogy a lamellipodium és a lamella két eltérő nukleációs faktor (Arp2/3 komplex, forminok) és szerveződési elvek által vezérelt hálózat, vagy egy aktin hálózatból többlépcsős kinetikai folyamat révén önszerveződő morfológiai és dinamikai gradienst mutató rendszer.

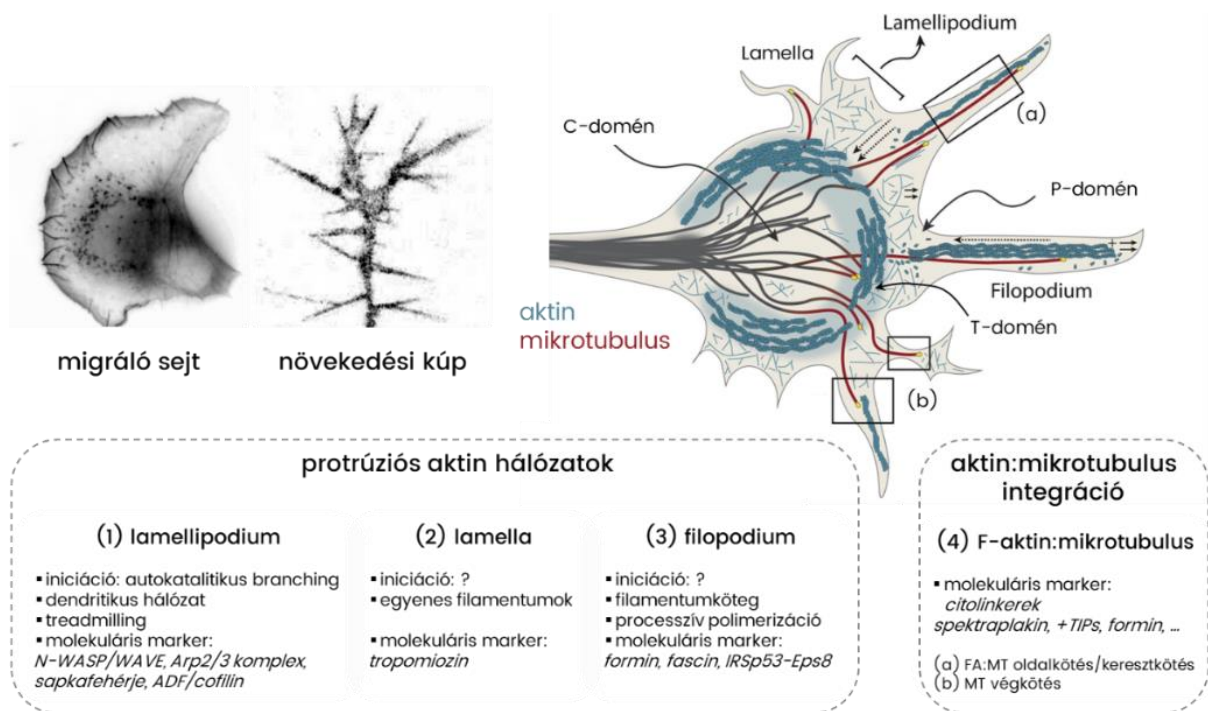
3. Filopodium

A filopodiumokban az aktin filamentumok elágazásoktól mentes, párhuzamos lefutású kötegekbe (*bundle*) rendeződnek szöges végükkel a membrán felé. A filopodium létrejöttéért felelős mechanizmusok nem pontosan ismertek [87]. A konvergens elongáció modell szerint a filopodium aktin hálózata a lamellipodium filamentumaiból a sapkafehérje disszociációja (*uncapping*) és az így szabaddá vált filamentumvégek elongációja révén ered. Más elképzelések alapján a lamellipodium és a filopodium kialakulásáért különböző, egymástól független útvonalak által vezérelt molekuláris mechanizmusok felelősek. Több megfigyelés is bizonyítja a formin fehérjék szerepét a filopodiumok képződésében [71].

4. Az aktin és mikrotubulus sejtvázas funkcionális koordinációja

Az aktin és mikrotubulus alapú citoskeletális polimer rendszerek sokrétű szerepe mára viszonylag jól ismert. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy ezek az alstruktúrák nem függetlenek, hanem működésük funkcionális csatolásokon keresztül kapcsolt és összehangolt. Az aktin és mikrotubulus sejtvázas közötti koordináció fontos például a sejttalak és polaritás kialakításában, a sejtmigráció és osztódás során, valamint az idegsejtek működésében [74-80].

Az axonok irányított növekedésében meghatározó a sejttestől távol, disztálisan elhelyezkedő növekedési kúp (*growth cone*). A növekedési kúp citoskeletális rendszere három fő doménre osztható: egy perifériás, aktin-gazdag kompartmentre a protrúziós aktin képletekkel (P-domén; lamellipodium, lamella, filopodium), az axon nyélből eredő mikrotubulusokban gazdag centrális régióra (C-domén) és a kettő között húzódó átmeneti tartományra (T-domén). A mikrotubulusok disztális végei behatolhatnak a P-domén aktin-gazdag zónájába, ahol a két polimer rendszer asszociált fehérjéken (citolinker) keresztül kölcsönhatásba lép. A perifériás aktin és központi mikrotubulus hálózat citolinkerek által közvetített funkcionális integrációja meghatározó a növekedési kúp sejtvázasának működésében és így az axonnövekedés és navigáció folyamatában [74, 76, 79, 80, 88].



5. ábra: A migráló sejt és a növekedési kúp sejtvezének szerveződése.

Migráló sejt: B16 melanoma sejt (EGFP-aktin fluoreszcencia) [89]. *Növekedési kúp*: *Drosophila* primer idegsejt (aktin5C::GFP fluoreszcencia) [90]. *Sematikus ábra*: A növekedési kúp aktin és mikrotubulus sejtvezének szerveződése [71, 79]. FA: F-aktin, MT: mikrotubulus

Kapcsolódó publikációk

#Bugyi Beáta ✉, #Kellermayer Miklós ✉

The discovery of actin: “to see what everyone else has seen, and to think what nobody has thought”.

JOURNAL OF MUSCLE RESEARCH AND CELL MOTILITY 41 : 1 pp. 3-9. , 7 p. (2020)

IF: 2.698 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 11 Összesen: 11

megosztott utolsó/levelező szerzős közlemény

#Bugyi Beáta, Carlier Marie-France ✉

Control of actin filament treadmilling in cell motility.

ANNUAL REVIEW OF BIOPHYSICS 39 pp. 449-470. , 22 p. (2010)

IF: 17.524 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 267 Független idéző: 19 Összesen: 286

#Hild Gábor, #Bugyi Beáta, Nyitrai Miklós ✉

Conformational dynamics of actin: effectors and implications for biological function.

CYTOSKELETON 67 : 10 pp. 609-629. , 21 p. (2010)

IF: 3.071 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 36 Független idéző: 7 Összesen: 43

megosztott első szerzős közlemény

Romet-Lemonne Guillaume, Helfer Emmanuel, Delatour Vincent, Bugyi Beáta, Bosch Montserrat, Romero Stephane, Carlier Marie-France, Schmidt Stephan, Fery Andreas ✉

Biomimetic systems shed light on actin-based motility down to the molecular scale.

BIOPHYSICAL REVIEWS AND LETTERS 4 : 1-2 pp. 5-15. , 11 p. (2009)

Impakt faktor: -, Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 1 Összesen: 1

Bugyi Beáta, Le Clainche Christophe, Romet-Lemonne Guillaume, Carlier Marie-France ✉
How do in vitro reconstituted actin-based motility assays provide insight into in vivo behavior?
FEBS LETTERS 582 : 14 pp. 2086-2092. , 7 p. (2008)
IF: 3.264 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos
Független idéző: 12 Függő idéző: 2 Összesen: 14

Renault Louis, **Bugyi Beáta**, Carlier Marie-France ✉
Spire and Cordon-bleu: multifunctional regulators of actin dynamics.
TRENDS IN CELL BIOLOGY 18 : 10 pp. 494-504. , 11 p. (2008)
IF: 13.385 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos
Független idéző: 56 Függő idéző: 15 Összesen: 71

Bugyi Beáta ✉
Actin and actin binding proteins.
In: Kellermayer, Miklós (szerk.) Muscle Contraction - a Hungarian Perspective
Budapest, Magyarország : Semmelweis Kiadó (2018) 628 p. p. 253
ISBN: 9789633314562
Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos

Bugyi Beáta, Matkó János, Nagy Péter, Szöllősi János, Vámosi György, Vereb György
Fénymikroszkópiák a sejtszintű fehérjekutatásban.
In: Buday, L, Nyitray, László, Perczel, A (szerk.) Ezerarcú fehérjék
Budapest, Magyarország : Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió (2018) 960 p. pp. 437-483. , 47 p.
ISBN: 9789633314586
Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos

Motiváció, hipotézis, célkitűzések

Az aktin sejtváza összehangolt egységében az egyes funkciókra specializálódott kompartmentek különböző szerkezeti és dinamikai sajátosságokkal rendelkeznek és molekuláris mintázatukban is eltérőnek mutatkoznak. Az aktin sejtváza biológiai komplexitásának egyik meghatározó pillére az aktinkötő fehérjék aktivitásainak sokszínűsége és az azok közötti additív vagy interaktív (szinergikus és antagonisztikus) funkcionális csatolások megléte. Az aktin hálózatok molekuláris identitásának kialakításában szerepet játszó mechanizmusok vizsgálata a tématerület egy napjainkban is intenzíven kutatott kérdésköre [53].

A tudományos munkámat összefogó motiváció és célkitűzések az alábbi hipotézis és kérdések mentén fogalmazódnak meg.

Hipotézis

Az aktin hálózatok funkcionális specializációjában alapvető az aktinkötő fehérjék által meghatározott molekuláris identitásuk.

Kérdések

- Milyen fiziko-kémiai sajátosságokkal és aktivitásokkal rendelkeznek az aktinkötő fehérjék?
- Miként nyilvánulnak meg ezek az aktivitások az aktin sejtváza működésében?
- Milyen mechanizmusok határozzák meg az aktinkötő fehérjék szegregációját és ez által az aktin hálózatok molekuláris identitását és funkcionális sajátosságait?

Kutatásaim célja az aktin sejtváza szerveződésében tetten érhető fehérje-fehérje kölcsönhatások azonosítása, valamint azok szerkezeti aspektusainak és funkcionális következményeinek leírása. Megközelítésként aktin polimer sokaságon végzett bulk fluoreszcencia spektroszkópiai és szedimentációs méréseket, egyedi polimerek megjelenítésén alapuló teljes belső visszaverődésen alapuló fluoreszcencia mikroszkópiai kísérleteket, valamint mezoszkópikus aktin hálózatokra kiterjedő biomimetikus modelleket ötvöző módszertani stratégiát alkalmazok.

A problémakör vizsgálatára különböző biológiai rendszerekhez kapcsolódóan több, egymással nem rokon aktinkötő fehérje (tropomiozin, formin és gelsolin homológ fehérjecsalád) szerepét tanulmányoztam

- a sejt motilis sajátágaiban meghatározó protrúziós aktin hálózatok, a lamellipodium, a lamella és a filopodium szerveződésében, illetve
- a növekedési kúp aktin és mikrotubulus sejtváza közötti funkcionális integrációban.

Eredmények 1 - A tropomiozin izoformák a protrúziós aktin hálózatok, a lamellipodium és a lamella koordinációjában

Az aktin meghatározó partnerfehérjéi a tropomiozin (Tpm) család tagjai. A tropomiozint emlősökben négy gén (*Tpm1-4*) kódolja, amelyekről alternatív *splicing*-gal több mint 20 fehérje izoforma képződik. Az α -helikális Tpm molekulák párhuzamos dimerként tekerceselődnek össze egy *coiled-coil*-t alkotva. A Tpm dimerek a nagy menetemelkedésű hélix mentén tekerednek az aktin filamentum köré, vég-vég kölcsönhatásuk révén egy pszeudofolytonos láncot alkotva, ami molekuláris vázként szolgálhat a filamentum kölcsönhatásainak szabályozására [67]. Az izoformák azimutális pozíciója a filamentumon eltérő lehet, ami az aktin sejtvezeték Tpm izoforma specifikus szabályozásának szerkezeti alapjait biztosíthatja [44, 66].

A tropomiozinok élettani szerepe az embriogenezistől a morfogenezisen keresztül, speciális sejtes (pl. kontrakció, adhézió, migráció, *trafficking*) és szöveti funkciókig, valamint klinikai állapotokig (pl. daganatos megbetegedések, katarakta) széles skálát ölel fel [91]. A protrúziós aktin hálózatok tekintetében a Tpm lokalizációjával és aktivitásaival kapcsolatos eredmények ellentmondásosak [92-96]. Bizonyos endogén Tpm izoformák a lamellipodium dendritikus hálózatának membrántól távolabbi, disztális zónáiban fordulnak elő, nem mutatva átfedést az Arp2/3 komplex és ADF lokalizációjával [94, 95]. A Tpm izoformák csendesítése a lamellipodiális hálózat kiterjedését és a lamella eltűnését okozta [94]. A vázizom eredetű Tpm (skTpm) mikroinjektálása a lamellipodiumra jellemző dinamikai és molekuláris sajátosságok gátlását és egy lamellára emlékeztető hálózat megjelenését eredményezte a membránközeli régióban [95]. Érdekes módon, a lamellipodium hiányában dinamikusabb membránkitüremkedések és gyorsabb sejtmozgás volt megfigyelhető. A vázizom izoforma nemizom sejtekben való expressziója fiziológias tekintetben nem releváns, ugyanakkor modellként szolgálhat az aktin sejtvezeték funkcionális specifikációját irányító elvek vizsgálatához. A képet árnyalja a nemizom Tpm izoformák változatossága. Az skTpm-hoz hasonlóan a Tpm5NMI gátolta a lamellipodium formálását és a sejtmozgást, míg a TpmBr3 fokozott lamellipodiális aktivitáshoz és sejtmozgáshoz vezetett [96]. A Tpm5NMI nem, míg a TpmBr3 kolokalizált az ADF régióival.

Hipotézis, célkitűzések, kérdések

A tropomiozinok szerepe a protrúziós aktin hálózatok szerveződésében egyértelműen megfogalmazódik. A Tpm izoformák az aktin hálózatok aktin kötő fehérjékkel kialakított kölcsönhatásainak specifikációja révén azok molekuláris összetételében és így funkcionális sajátágaiban meghatározó szerepet játszhatnak.

Hipotézis

A Tpm izoformák a lamellipodium és a lamella közötti egyensúly koordinációjának meghatározó szabályozói.

Munkánk során a Tpm szövetből és rekombináns úton előállított izoformáit vizsgáltuk *in vitro*. Célunk volt az aktinnal kialakított kölcsönhatások és azok funkcionális következményeinek leírása.



Kérdések


1. Az aktinkötő fehérjék milyen aktivitásai állnak a tropomiozin protrúziós fenotípusának a hátterében?
2. Milyen mechanizmus révén jön létre a lamella? A lamellipodiumtól független hálózat, vagy a lamellipodiumnak a szabályozófehérjék által irányított graduális szerkezeti és dinamikai átrendeződése során alakul ki?


Eredmények és kapcsolódó publikációk


Az eltérő szerkezeti és dinamikai sajátosságokkal rendelkező kompartmentek, a lamellipodium és a lamella egy aktin hálózatból, a rendszer önszerveződése révén alakulhat ki, amelyben meghatározóak a tropomiozin fehérjecsald izoforma specifikus kölcsönhatásai.


1. Az skTpm és az Arp2/3 komplex kompetitív módon befolyásolják és antagonisztikus hatást fejtenek ki az elágazások kialakulására (*branching*) és ez által a dendritikus aktin hálózat összeszerelődésére.
2. Az skTpm kötődését az Arp2/3 komplex által létrehozott dendritikus aktin hálózathoz az elágazások sűrűsége szabályozza.
3. Az skTpm és az ADF kompetitív módon befolyásolják és antagonisztikus hatást fejtenek ki a dendritikus aktin hálózat szétszerelődésére.
4. Az skTpm és az Arp2/3 komplex, valamint az skTpm és az ADF közötti kompetitív antagonisztikus hatás elegendő a többlet skTpm indukálta protrúziós fenotípus kialakulásához, illetve a lamellipodium és a lamella szegregációjához.
5. Az skTpm-nak a sejt protrúziós aktin hálózataira kifejtett hatását rekonstruáló biomimetikus modell definiálja azt a minimális fehérjerendszert, amely egy aktin hálózatból a rendszer önszerveződése révén két eltérő sajátosságokkal rendelkező aktin kompartment, a lamellipodium és a lamella kialakulásához szükséges.
6. A tropomiozinok izoforma specifikus módon befolyásolják az Arp2/3 komplex aktivitását, aminek szerkezeti magyarázatát adhatja az izoforma specifikus azimutális pozíciójuk az aktin filamentumon.

Kis-Bicskei Nikolett, Vig Andrea Teréz, Nyitrai Miklós, [#Bugyi Beáta](#) , [#Talián Csaba Gábor](#) 
Purification of tropomyosin Br-3 and 5NM-1 and characterization of their interactions with actin.
CYTOSKELETON 70 : 11 pp. 755-765. , 11 p. (2013)
IF: 3.007 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 16 Függő idéző: 3 Összesen: 19
[#megosztott levelező/utolsó szerzős közlemény](#)

[Bugyi Beáta](#), Didry Dominique, Carlier Marie-France 
How tropomyosin regulates lamellipodial actin-based motility: a combined biochemical and reconstituted motility approach.
EMBO JOURNAL 29 : 1 pp. 14-26. , 13 p. (2010)
IF: 10.124 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 40 Függő idéző: 7 Összesen: 47

[Bugyi Beáta](#), Carlier Marie-France 
Control of actin filament treadmilling in cell motility.
ANNUAL REVIEW OF BIOPHYSICS 39 pp. 449-470. , 22 p. (2010)
IF: 17.524 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos
Független idéző: 267 Függő idéző: 19 Összesen: 286

Romet-Lemonne Guillaume, Helfer Emmanuel, Delatour Vincent, [Bugyi Beáta](#), Bosch Montserrat, Romero Stephane, Carlier Marie-France, Schmidt Stephan, Fery Andreas 
Biomimetic systems shed light on actin-based motility down to the molecular scale.
BIOPHYSICAL REVIEWS AND LETTERS 4 : 1-2 pp. 5-15. , 11 p. (2009)
Impakt faktor: -, Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

[Bugyi Beáta](#), Le Clainche Christophe, Romet-Lemonne Guillaume, Carlier Marie-France 
How do in vitro reconstituted actin-based motility assays provide insight into in vivo behavior?
FEBS LETTERS 582 : 14 pp. 2086-2092. , 7 p. (2008)
IF: 3.264 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos
Független idéző: 12 Függő idéző: 2 Összesen: 14

A tropomiozin protrúziós fenotípusának modellje

Miként magyarázzák a biomimetikus rendszerben tett megfigyeléseink a Tpm protrúziós fenotípusát? (6. ábra)

Többlet tropomiozin jelenlétében, az skTpm injektált sejtekben megfigyelt protrúziós fenotípus jellemzőit [95] rekonstruálja a biomimetikus modellünk, feltételezve az skTpm és az Arp2/3 komplex, valamint az skTpm és az ADF közötti kompetitív antagonisztikus hatást. A fenotípus magában foglalja a lamellipodium dendritikus aktin hálózatának gátlását és egy lineáris lamellaszerű hálózattá való transzformációját, a lamellipodiális molekuláris markerek (Arp2/3 komplex, ADF) mennyiségének csökkenését, valamint a Tpm jelenlétében megfigyelt gyorsabb sejtmozgást is, aminek a magas N-WASP sűrűségű gyöngyök skTpm indukálta sebességnövekedése feleltethető meg. Az skTpm injektált sejtekben a vezető él fűrészfogszerű megjelenést mutatott [95], ami az erőkifejtés hátterében álló aktin nukleációs régiók szegregációjára utal. Sejtes környezetben és unilamelláris vezikulákat alkalmazó *in vitro* biomimetikus rendszerekben az N-WASP membránbeli diffúzióját az aktin filamentumokkal kialakított, Arp2/3 komplex

közvetített tranziens kapcsolatai korlátozzák, ami az aktin és az N-WASP koszegregációjához vezet [97, 98]. Az skTpm inhibitor aktivitása (az Arp2/3 komplex aktivitásának és az elágazások létrejöttének gátlása), az Arp2/3 komplex aktivátorának (WAVE/N-WASP) diffúziós sajátosságai és az elágazások létrejöttének autokatalitikus természete együttesen a WAVE/N-WASP inhomogén membránbeli eloszlásához, diszkrét dendritikus alhálózatok kialakulásához és így erő kifejtéshez vezet. A magas WAVE/N-WASP sűrűségű régiókban az skTpm az elágazások létrejöttének gyakoriságát csökkentve a *branching* reakciót az erő kifejtést tekintetében optimalizálja, ami a membránkitüremkedéseknek kedvez. Az alacsony WAVE/N-WASP sűrűségű régiókban az skTpm az elágazások létrejöttének egyébként is alacsony frekvenciáját csökkentve az erő kifejtést, így a membránkitüremkedéseket negatív módon befolyásolja, továbbá egy lamella-szerű hálózat kialakulásának kedvez.

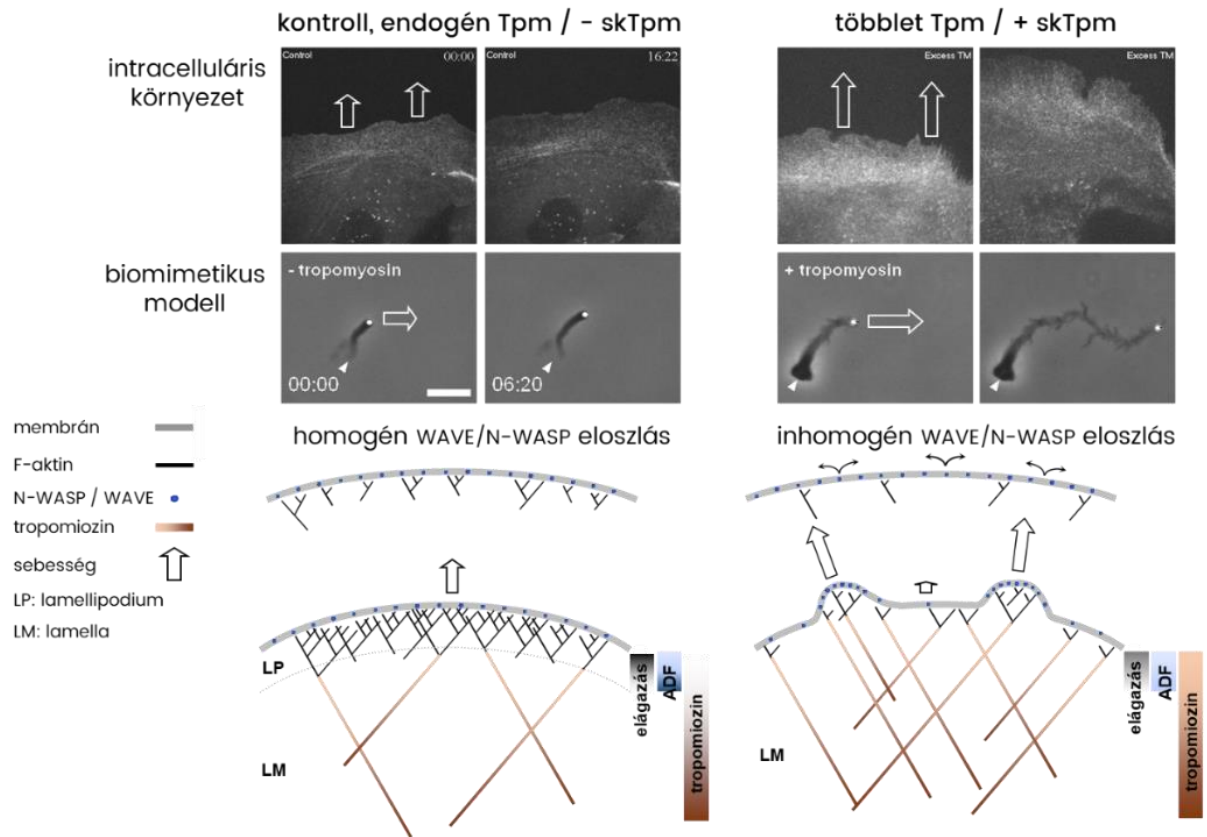
A lamellipodium és a lamella szegregációjának mechanizmusai

Hogyan értelmezhetjük a Tpm hatásait a lamellipodium és a lamella szegregációjának vonatkozásában? (6.ábra)

Endogén Tpm jelenlétében, kontroll sejtekben az Arp2/3 aktivátora (WAVE/N-WASP) homogén eloszlást mutat a sejtmembránban a vezető élen. A membrán közelében aktivált Arp2/3 komplex egy dendritikus aktin hálózat kialakulását katalizálja. Az elágazások sűrűsége miatt a Tpm kötődése a membránközeli, proximális régiókban gátolt, így az ADF a filamentumokhoz kötődve elősegíti azok szétszerelődését. Ezen aktivitások révén alakul ki a lamellipodium elágazásokban gazdag, gyors *turnover*-rel jellemezhető hálózata. A membrántól távolabbi, disztális régiókban az elágazások disszociációját követően a Tpm az elágazásoktól mentes filamentumszegmensekhez kötődik, ezzel gátolja az ADF aktivitását, ami lassabb *turnover*-t eredményez. Ez a régió felel meg a lamella egyenes filamentumokból álló, kevésbé dinamikus hálózatának. Összességében tehát az skTpm és a WAVE/N-WASP-Arp2/3 nukleációs komplex, valamint az skTpm és az ADF kompetitív antagonisztikus hatásai elegendőnek bizonyulnak a lamellipodium és a lamella szegregációjához. A Tpm hatását rekonstruáló modell definiálja azt a minimális biomimetikus rendszert, amely egy aktin hálózatból a rendszer önszerveződése révén két eltérő tulajdonságú kompartment, a lamellipodium és a lamella kialakulásához szükséges.

Megjegyzendő, hogy az skTpm izoforma nemizom sejtekben való előfordulása nem fiziológiás. Ugyanakkor eredményeink alapján egyes nemizom Tpm izoformák (pl. Tpm5NMI) a vázizom tropomiozinhoz hasonlóan az Arp2/3 komplex aktivitását gátolják, míg mások (pl. TpmBr3) a *branching* reakciót támogatják. Ezek a funkcionális sajátosságok az aktin sejtváza Tpm izoforma specifikus szabályozására

adnak lehetőséget, valamint támogatják a modellünk relevanciáját a nemizom sejtek kontextusában.



6. ábra: A Tpm protrúziós fenotípusának modellje, a lamellipodium és a lamella szegregációjának lehetséges mechanizmusai.

Az intracelluláris környezetet bemutató ábra forrása: [95].

Eredmények 2 – A DAAM formin az aktin sejtvázdinamika szabályozásában és az aktin és a mikrotubulus sejtvázfunkcionális integrációjában

A formin fehérjecsald szignatúrája a formin homológia (FH) domének jelenléte: az aktinkötő FH2 domén és a prolin gazdag FH1 domén, ami az aktin monomerkötő profilinnel alakít ki kölcsönhatást [10, 12, 51, 70, 99]. Az FH1-FH2 modul katalizálja az aktin filamentumok nukleációját és processzív módon támogatja a szöges vég elongációt. A *Diaphanous-related* forminok (Drf) további konzervált doménekkel rendelkeznek (*Diaphanous inhibitory domain*, DID és *Diaphanous autoregulatory domain*, DAD), amelyek a fehérje aktivitásának RhoGTPáz függő szabályozásában vesznek részt.

A *Dishevelled-associated activator of morphogenesis* (DAAM) formin ortológok (*Drosophila*, *Xenopus*, csirke, egér) magas szinten expresszálódnak a tranchearendszerben (apikális aktin kötegek) [100], a szív-, és a harántcsíktolt izomban (szarkomer) [101, 102], valamint a központi idegrendszerben (aktin gazdag filopodiális nyúlványok) [103, 104]. Az adatok korrelálnak a humán fehérje expressziós mintázatával¹ és funkcióival, amelyek az izomrendszer [105] és az idegrendszer [106-108] normál és patológias működéséhez (pl. Guillain-Barré szindróma, skizofrénia, szívfejlődési rendellenesség) kapcsolódnak.

Az idegrendszeri funkciókat illetően a DAAM meghatározó az axonok növekedésében embrionális korban és felnőtt állatokban is, sejtes szinten a növekedési kúp perifériás régióiban az aktin gazdag filopodiális kompartmentekhez lokalizál és azok képződését segíti elő [103]. Ugyanakkor a DAAM egy jelentős része az axonális mikrotubulusok mentén, valamint az aktin és mikrotubulus sejtvázfűtfedő szegmenseiben is megjelenik [109]. A mikrotubulusokkal való direkt vagy indirekt kölcsönhatás a formin fehérjecsald több tagja esetén is igazolt *in vitro* [88, 110-113]. Az egyidejű aktin:mikrotubulus asszociáció a forminokat citolinker tulajdonsággal is felruházhatja.

Hipotézis, célkitűzések, kérdések

A DAAM meghatározó szereppel bírhat az aktin és a mikrotubulus sejtvázfű szabályozásában, azonban a fehérje ezen funkciójának fiziko-kémiai hátterét nem vizsgálták.

Hipotézis

A DAAM az aktin sejtvázfű, azon belül is a filopodiális nyúlványok meghatározó szabályozója, ugyanakkor fontos szereppel bír a növekedési kúp mikrotubulus sejtvázfűjának működésében, valamint az aktin és mikrotubulus sejtvázfű közötti koordinációban és funkcionális csatolásokban.

¹ Human Protein Atlas: <https://www.proteinatlas.org/>

Munkánk során a DAAM rekombináns úton előállított, natív, trunkált és mutációt hordozó fragmentumait vizsgáltuk *in vitro*. Célunk volt az aktinnal és mikrotubulusokkal kialakított kölcsönhatások és azok funkcionális következményeinek leírása.

Kérdések

1. Milyen fiziko-kémiai sajátosságokkal és aktivitásokkal rendelkeznek a DAAM egyes szakaszai?
2. Milyen szerkezeti aspektusai vannak a DAAM aktivitásainak?
3. Milyen sejtvez szabályozó funkciókkal rendelkezik a DAAM?
4. Rendelkezik-e citolinker sajátossággal a DAAM, azaz kölcsönhat-e egyidejűleg az aktin filamentumokkal és a mikrotubulusokkal?

Eredmények és kapcsolódó publikációk

A DAAM formin homológia (FH1, FH2) domének, az aktin és a profilin tripartit kölcsönhatása meghatározó a filopodiumszerű aktin hálózat létrehozásában. A DAAM C-terminálisa (DAD-CT) az aktinnal kialakított direkt kölcsönhatásával az FH domének aktivitásainak pozitív szabályozója, valamint citolinker funkciót tölt be az aktin és mikrotubulus sejtvez működésének összehangolásában.

A DAAM formin homológia domének fiziko-kémiai sajátosságai

1. A DAAM FH1-FH2 fragmentuma *bona fide* Drf formin, aktin aktivitását a DID:DAD autoregulációs modul szabályozza.
2. Az FH2 alapvető a DAAM:aktin kölcsönhatásban.
3. A DAAM FH1:profilin kölcsönhatás molekuláris kapcsolóként működik a fehérje aktin aktivitásának szabályozásában.
4. A DAAM FH1-FH2 processzív elongációs faktor, a polimerizáció során a filamentum szögcs végéhez kötődik és ezzel egyidőben lehetővé teszik az aktin alegységek asszociációját és disszociációját több cikluson keresztül.
5. A DAAM és a sapkaféhrje kompetitív módon szabályozza a filamentumok elongációját.
6. A DAAM FH1-FH2 és profilin az a minimális fehérjerendszer, ami egy filopodiumszerű aktin hálózat létrehozásához szükséges.

A DAAM C-terminális szakaszának új szerepe az aktin dinamika szabályozásában

1. A DAD-CT a DAAM aktinkötő régiója.
2. A DAD-CT az FH1-FH2 aktin kölcsönhatásainak (monomer, filamentum) és aktivitásainak (nukleáció, elongáció) pozitív szabályozója, amelyhez a DAD és a CT szakaszok additív módon járulnak hozzá.

3. A DAD-CT WH2-szerű kötési módot alakít ki az aktinnal.

A DAAM az aktin és a mikrotubulus sejtvázs működésének összehangolásában

1. A DAAM egyidejűleg kölcsönhat az aktin filamentumokkal és a mikrotubulusokkal (keresztkötő/citolinker aktivitás).
2. A DAAM citolinker aktivitása az FH2 és a DAD-CT szinergikus kölcsönhatásán alapul.

Szikora Szilárd, Földi István, Tóth Krisztina, Migh Ede, Vig Andrea Teréz, **Bugyi Beáta**, Maléth József, Hegyi Péter, Kaltenecker Péter, Sanchez-Soriano Natalia, Mihály József ✉

The formin DAAM is required for coordination of the actin and microtubule cytoskeleton in axonal growth cones. JOURNAL OF CELL SCIENCE 130 : 15 pp. 2506-2519. , 14 p. (2017)

IF: 4.401 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 30 Független idéző: 8 Összesen: 38

Vig Andrea Teréz, Földi István, Szikora Szilárd, Migh Ede, Gombos Rita, Tóth Mónika Ágnes, Huber Tamás, Pintér Réka, Csaba Talián Gábor, Mihály József, **Bugyi Beáta** ✉

The activities of the C-terminal regions of the formin protein Disheveled-associated activator of morphogenesis (DAAM) in actin dynamics.

JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 292 : 33 pp. 13566-13583. , 18 p. (2017)

IF: 4.01 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 5 Független idéző: 6 Összesen: 11

Tóth Mónika Ágnes, Kinga Majoros Andrea, Vig Andrea Teréz, Migh Ede, Nyitrai Miklós, Mihály József, **Bugyi Beáta** ✉

Biochemical activities of the Wiskott-Aldrich syndrome homology region 2 domains of sarcomere length short.

JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 291 : 2 pp. 667-680. , 14 p. (2016)

IF: 4.125 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 7 Független idéző: 8 Összesen: 15

#Barkó Szilvia, #**Bugyi Beáta**, Carlier Marie-France, Gombos Rita, Matussek Tamás, Mihály József, Nyitrai Miklós ✉
Characterization of the biochemical properties and biological function of the formin homology domains of *Drosophila* DAAM.

JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 285 : 17 pp. 13154-13169. , 16 p. (2010)

IF: 5.328 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 19 Független idéző: 16 Összesen: 35
[# megosztott első szerzős közlemény](#)

Renault Louis, **Bugyi Beáta**, Carlier Marie-France ✉

Spire and Cordon-bleu: multifunctional regulators of actin dynamics.

TRENDS IN CELL BIOLOGY 18 : 10 pp. 494-504. , 11 p. (2008)

IF: 13.385 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos
Független idéző: 56 Független idéző: 15 Összesen: 71

Bugyi Beáta ✉

Forminfehérjék: aktinösszeszerelő molekuláris gépezetek.

MAGYAR TUDOMÁNY 177 : 1 pp. 8-11. , 4 p. (2016)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Bugyi Beáta ✉

Wiskott-Aldrich szindróma fehérje homológ 2 domén: a kirakós sokoldalú eleme.

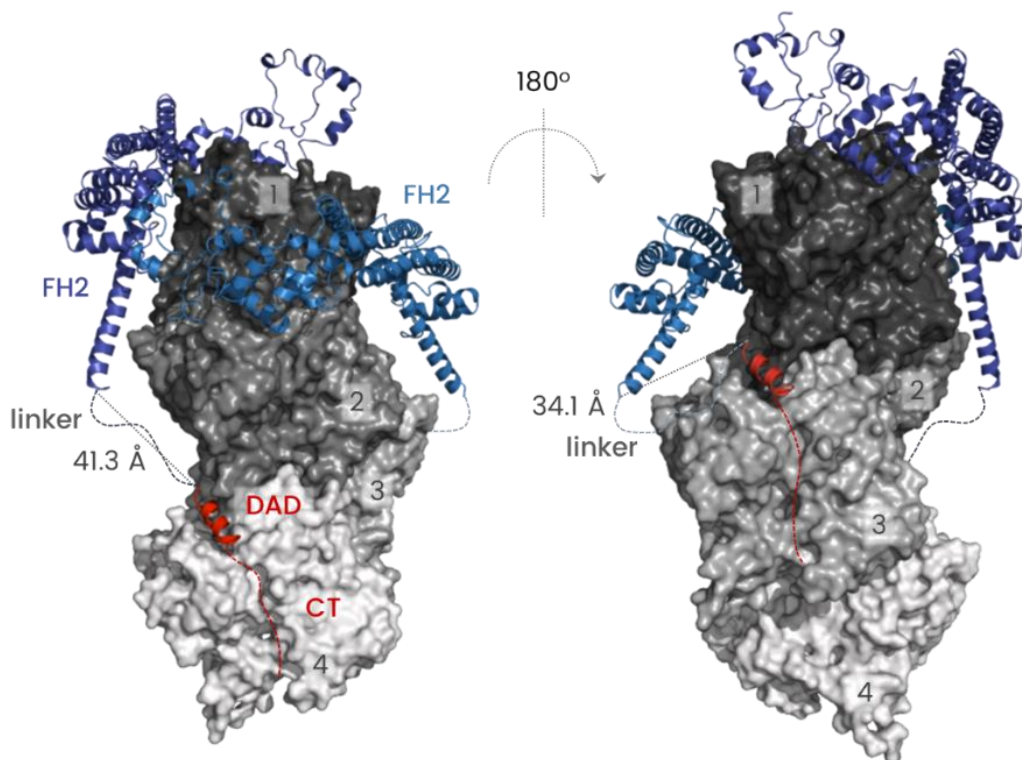
Biokémia: a Magyar Biokémiai Egyesület folyóirata 39 : 2 pp. 25-35. , 11 p. (2015)

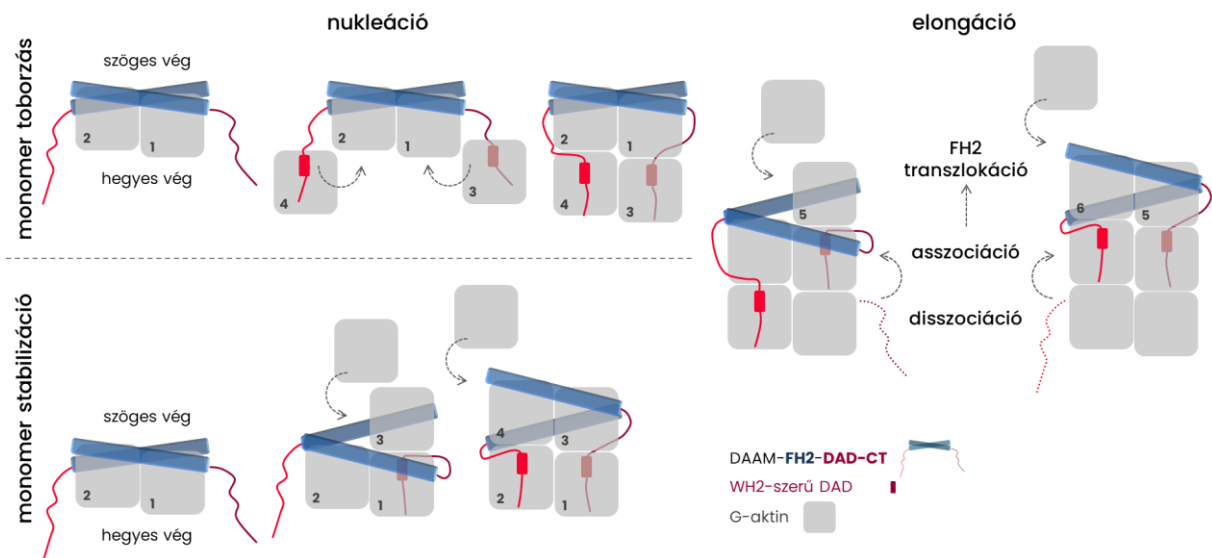
Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

A DAAM:aktin kölcsönhatás szerkezeti modellje, a DAD-CT FH2 közvetített aktin összeszerelődésre kifejtett hatásának molekuláris alapjai

Mi a DAAM FH-DAD-CT aktin összeszerelődésre kifejtett hatásának molekuláris alapja? (7. ábra)

A DAAM FHI-FH2 egy profilin kapcsolt aktin összeszerelő faktor. A DAAM C-terminális DAD-CT régiója az aktív FH2 domén aktin aktivitásainak finomhangolója, amely WH2-szerű kötési módot alakít ki az aktinnal. A DAD-CT stabilizálhatja az FH2 domén szerkezetét és ez által közvetetten, az aktinkötő képességétől függetlenül támogathatja az FH2 aktin összeszerelődésre kifejtett hatásait. Alternatívaként, a szerkezeti modellünk szerint a DAAM dimerben a két FH2 domén által kötött aktin alegység mellett mindkét DAD-CT régió egy-egy további aktin alegységet köthet. A DAAM FHI-FH2-DAD-CT dimer tehát egy négy aktin alegységből álló komplexet stabilizálhat, ami magyarázhatja a DAD-CT FH2 katalizált nukleációra és processzív elongációra kifejtett pozitív hatását. A DAAM:aktin kölcsönhatás általunk javasolt monomer stabilizáción alapuló modelljében a DAAM:aktin asszociációban és a komplex affinitásában az FH2 domén a meghatározó, míg a DAD-CT stabilizáló szereppel bír az FH2 által rekrutált monomerek vonatkozásában (*monomer stabilizáció* modell). Alternatívaként az FH2 domén mellett a nagyobb affinitású C-terminális monomer toborzó régióként is szolgálhat más forminok esetén (*monomer toborzás* modell) [114, 115].





7. ábra: A DAAM FH2-DAD-CT:aktin kölcsönhatás szerkezeti és funkcionális modellje.

FH2:aktin (FMNL FH2:TMR G-aktin, PDB 4EAH [115]), WH2:G-aktin (*WASP-interacting protein* (WIP) WH2, PDB 2A41 [116]), DAAMI FH2 (PDB 2Z6E [117]), mDia1 DAD (PDB 2BAP [118]), F-aktin Oda modell [47]

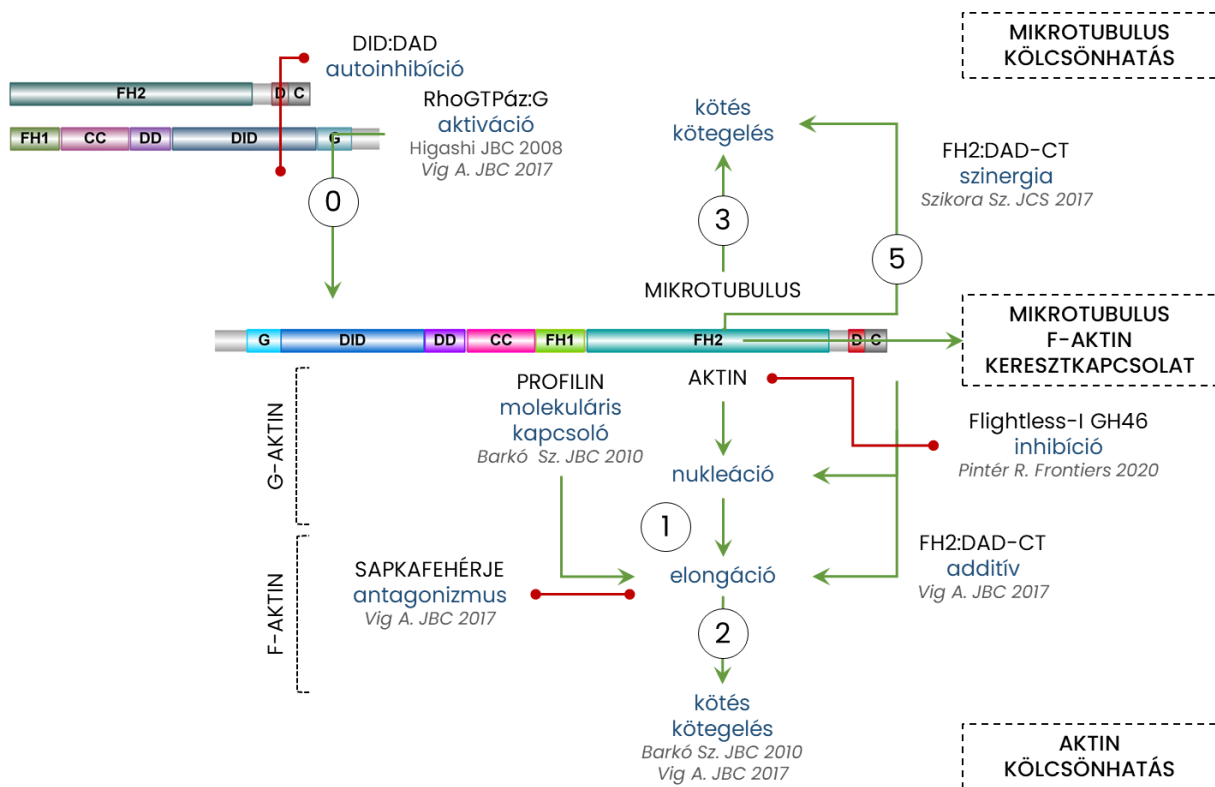
A DAAM biokémiai aktivitásai és biológiai funkciói közötti korreláció a növekedési kúp sejtvezének szabályozásában

A DAAM mely biokémiai kölcsönhatásai és aktivitásai meghatározóak a biológiai környezetben? (8., 9. ábra)

A rekombináns úton előállított fehérjék szerkezeti és működésbeli sajátosságainak *in vitro* vizsgálata alapján a DAAM kölcsönhatásainak komplex rendszere rajzolódik ki [90, 109, 119]. A DAAM aktin és mikrotubulus kapcsolt funkciói meghatározóak a növekedési kúp sejtvezének szabályozásában, valamint az idegrendszeri fejlődés és az axonnövekedés során [90, 103, 109, 120].

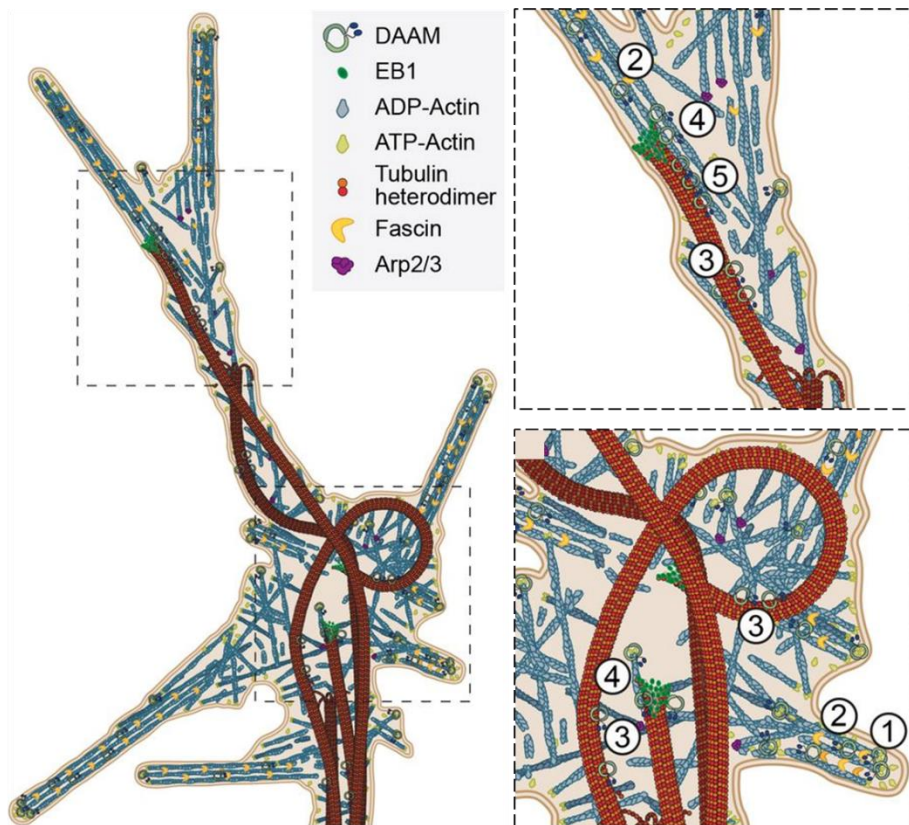
Drosophila primer idegsejtekben a DAAM a növekedési kúp perifériás régióiban a filopodiumokhoz lokalizálódik, együttműködik a Rho GTPázokkal és a profilinnel [103]. A DAAM DAD trunkált formájának túlermelése az axonális filopodiumok számának szignifikáns növekedését eredményezi [103]. A biomimetikus modellünk rekonstruálja a filopodiumszerű aktin hálózat létrehozásához szükséges fehérje-fehérje kölcsönhatásokat *in vitro* [90, 119]. Ebben meghatározó az DAAM FH2:aktin és az FHI:profilin kölcsönhatás, az FHI-FH2 processzív sajátága és a sapkaféhrjével való antagonisztikus működése. A DAAM DAD-CT régiója az aktív FH2 domén aktin aktivitásainak finomhangolója *in vitro*. A primer idegsejtek filopodiumszámára vonatkozó *in vivo* vizsgálataink megerősítik, hogy a C-terminális régió hozzájárul a DAAM közvetített axonális filopodiumképződéshez, tehát a biológiai kontextusban is fontos szerepet tölt be a DAAM aktin aktivitásaiban [90]. A DAAM a filopodiális aktin hálózat mellett az axonális mikrotubulus sejtvez működésének, illetve az aktin:mikrotubulus sejtvez közötti csatolásoknak is egyik

meghatározó eleme. A növekedési kúpban az aktin asszociáció mellett a DAAM jelentős része kolokalizál a mikrotubulusokkal és a DAAM:aktin:mikrotubulus hármass kolokalizáció is megfigyelhető [103, 109]. A DAAM mikrotubulus sejtvázhoz való asszociációjának fontos jellemzője annak direkt/indirekt mivolta. A DAAM FH2 és a C-terminális is képes direkt mikrotubulus kölcsönhatást kialakítani *in vitro*. A DAAM aktin:mikrotubulus keresztalkotó/citolinker aktivitással is bír, amit az FH2 és a DAD-CT szinergikus együttműködése biztosít. Indirekt szabályozási módokat kínálhat a DAAM:mikrotubulus +TIP kölcsönhatás. Összhangban a DAAM mikrotubulus (+) vég lokalizációja [109] és az EBI fehérjével való direkt kölcsönhatása² is megfigyelhető.



8. ábra: A DAAM biokémiai aktivitásai és kölcsönhatástérképe.

² Nem publikált eredményeink rekombináns úton előállított fehérjékkel.



9. ábra: A DAAM biológiai funkciói a növekedési kúp sejtvezének szabályozásában.
Az ábra forrása: [109].

Eredmények 3 – A Flightless-I az aktin sejtvázdinamika szabályozásában

A gelsolin szupercsalád az aktin sejtváz szabályozó fehérjéit foglalja magába, melyek szignatúrája a gelsolin homológ (GH) domének jelenléte [121, 122]. A fehérjecsald névadó tagja, a gelsolin hat GH doménnel rendelkezik [123-125]. A gelsolin egy kalciumszabályozott multifunkcionális fehérje, kölcsönhat az aktin filamentumokkal és monomerekkel, szöges vég sapkázó (*capping*), fragmentáló (*severing*) és nukleációs aktivitással bír. A Flightless-I (Fli-I) egyedi felépítése révén két fehérjecsald szerkezeti jellemzőit ötvözi: az N-terminális tandem leucinban gazdag ismétlődést (LRR) hat GH domén követ [121, 126]. A GH domének platformként szolgálnak az aktin sejtváz asszociációhoz, míg az LRR molekuláris mintafelismerő motívumként kiterjedt kölcsönhatási hálózatot biztosít [127]. A *Fli-I* mutációja és a Fli-I diszfunkciója (egér, *Drosophila*, *C. elegans*) már az egyedfejlődés korai szakaszaiban letális, az aktin sejtvázhoz kapcsolódó folyamatok defektusát eredményezi [128-130]. A humán fehérje a sebgyógyulás és a szöveti regeneráció negatív szabályozója, megnövekedett expresszióját kimutatták epidermolysis bullosa páciensekben [131, 132]. A Fli-I megváltozott értelmű (*missense*) mutációja a szarkomer szerkezeti és kontraktilis sajátosságainak megváltozását és a kardiomiopátia fokozott kockázatát eredményezi [133]. A *Fli-I* a 17-es kromoszómán a neurodevelopmentális zavarokhoz társuló magatartási fenotípusokat okozó Smith-Magenis mikrodélációs szindróma kritikus régiójában (17p11.2) található [134, 135]. A Fli-I aktin asszociációja igazolt állatmodellekben (egér, *Drosophila*, *C. elegans*), sejtes modellrendszerekben és tisztított fehérjékkel végzett *in vitro* kísérletekben is [126, 136].

Hipotézis, célkitűzések, kérdések

Több tanulmány is vizsgálta a Fli-I aktin dinamikában tetten érhető hatásait, ugyanakkor az eredmények ellentmondásosak, a háttérben álló mechanizmusok nem pontosan tisztázottak.

Hipotézis

A Flightless-I a gelsolin homológ doménjei révén meghatározó az aktin sejtvázdinamika szabályozásában.

Munkánk során a Fli-I rekombináns úton előállított fragmentumait vizsgáltuk *in vitro*. Célunk volt az aktinnal kialakított kölcsönhatások és azok funkcionális következményeinek leírása.

Kérdések

1. Milyen kölcsönhatásokat alakít ki az aktinnal és milyen aktivitásokkal rendelkezik a Fli-I?

2. Hogyan járulnak hozzá ehhez a fehérje egyes szakaszai?
3. Milyen sejtvez szabályozó funkciókkal rendelkezik a Fli-1?

Eredmények és kapcsolódó publikációk

A Flightless-1 nagy affinitású filamentumvég kötése révén az aktin sejtvezdinamika negatív szabályozója, ugyanakkor a DAAM C-terminálisával (DAD-CT) kialakított direkt kölcsönhatása a sejtvez DAAM közvetített szabályozásában is szerepet játszhat.

1. A Fli-1 aktin kölcsönhatása és aktivitásai kalciumfüggetlenek.
2. A Fli-1 kölcsönhat az aktin monomerekkel ($K_D \sim \mu M$) és a filamentumokkal ($K_D \sim nM$).
3. A Fli-1 katalizálja a filamentumok *de novo* nukleációját, ugyanakkor sapkafehérjeként gátolja azok elongációját (*capping*). A Fli-1 a gelsolinnal szemben nem rendelkezik fragmentáló (*severing*) aktivitással.
4. A Fli-1 aktin kölcsönhatásában és aktivitásaiban meghatározó a GH13 szakasza.
5. A profilin molekuláris kapcsolóként működik a Fli-1 aktin aktivitásainak szabályozásában.
6. A Fli-1 GH46 direkt kölcsönhatást alakít ki a DAAM C-terminálisával (DAD-CT), ez által a DAAM FHI-FH2 katalizált aktin összeszerelődés szabályozója.

Vemula Venukumar, Huber Tamás, Ušaj Marko, [#Bugyi Beáta](#) ✉, [#Mansson Alf](#) ✉
 Myosin and gelsolin cooperate in actin filament severing and actomyosin motor activity.
 JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 296 Paper: 100181, 16 p. (2021)
 IF: 5.485 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
 Független idéző: 7 Független idéző: 3 Összesen: 10
[# megosztott levelező/utolsó szerzős közlemény](#)

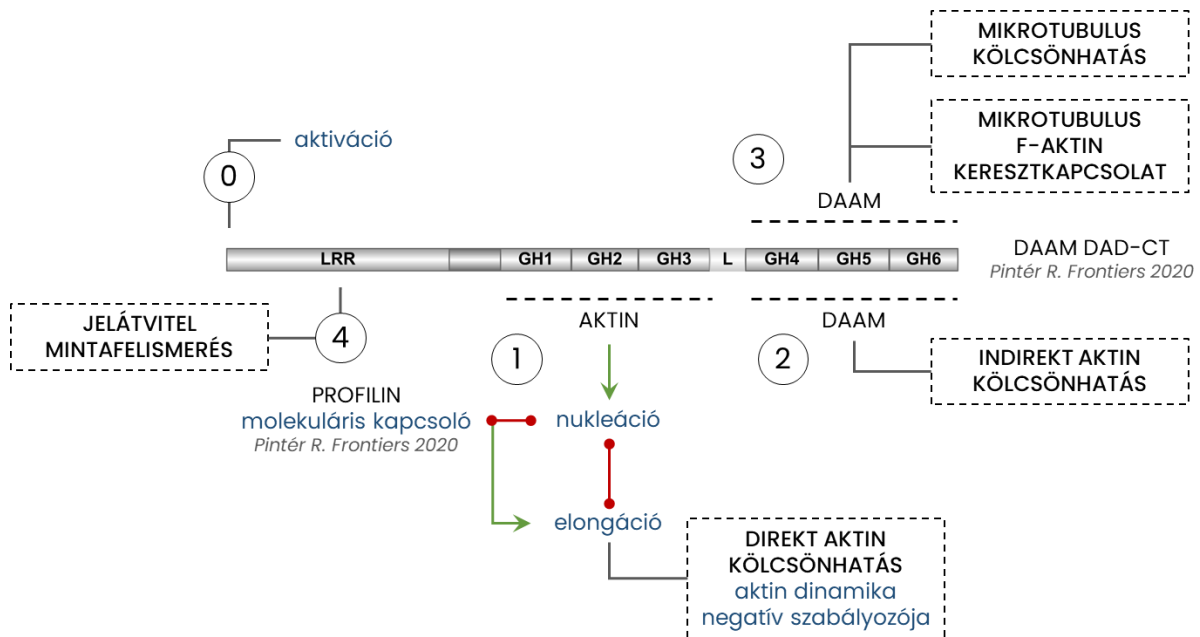
Pintér Réka, Huber Tamás, Bukovics Péter, Gaszler Péter, Vig Andrea Teréz, Tóth Mónika Ágnes, Gázsó-Gerhát Gabriella, Farkas Dávid, Migh Ede, Mihály József, [Bugyi Beáta](#) ✉
 The activities of the gelsolin homology domains of Flightless-1 in actin dynamics.
 FRONTIERS IN MOLECULAR BIOSCIENCES 7 Paper: 575077, 18 p. (2020)
 IF: 5.246 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
 Független idéző: 2 Független idéző: 1 Összesen: 3

A Flightless-1 biokémiai aktivitásai és biológiai funkciói közötti korreláció az aktin sejtvez szabályozásában

A Flightless-1 mely in vitro kölcsönhatásai és aktivitásai meghatározóak a biológiai környezetben? (10. ábra)

A gelsolinnal szemben a Fli-1 aktin kölcsönhatása és aktivitásai kalciumfüggetlenek. A kalciumszabályozás hiánya arra utal, hogy a Fli-1 GH doménjei a gelsolintól eltérő

szerkezetet vesznek fel³, amelyben az aktinkötő helyek konstitutívan hozzáférhetőek. A fehérje aktivációjának molekuláris mechanizmusa egyelőre azonban nem ismert.



10. ábra: A Flightless-I biokémiai aktivitásai és kölcsönhatástérképe.

A Fli-I GH doménjei kölcsönhatnak az aktin monomerekkel ($K_D \sim \mu M$) és a filamentumokkal ($K_D \sim nM$), ugyan lényegesen eltérő affinitással. Az interakcióban a GH13 szakasz meghatározó, sem a GH46, sem pedig az LRR nem mutat szignifikáns kölcsönhatást a kísérleteinkben. Ezzel összhangban a humán fehérje GH1 trunkálása [137] vagy a GH1 domén E586K mutációja [138] az aktin kölcsönhatás defektusát eredményezi. A nagy affinitású Fli-I:F-aktin kölcsönhatás funkcionális következményeként a Fli-I gátolja a filamentumok szöges vég elongációját, sapkaféhrjeként működik. A Fli-I:G-aktin kölcsönhatás révén a Fli-I *de novo* nukleációs aktivitással rendelkezik. A profilin:G-aktin kölcsönhatás molekuláris kapcsolóként szolgál a Fli-I aktin aktivitásainak szabályozásában: a profilin nem befolyásolja a Fli-I szöges vég sapkázó aktivitását, viszont gátolja annak *de novo* nukleációs aktivitását. A Fli-I túltermelés hatásának vizsgálata *Drosophila* fejlődő petekamrában megerősíti a Fli-I GH domének szerepével kapcsolatos *in vitro* eredményeinket [139]. A Fli-I GH16/GH13 túltermelése súlyos zavart okozott a dajkasejtek aktin sejtvázában, a jellemző aktin struktúrák (kortikális aktin hálózat, gyűrűcsatorna, perinukleáris ketrec) nem voltak megfigyelhetők. A GH46 túltermelésének látszólag nem volt hatása. *In vitro* és *in vivo* eredményeink arra utalnak, hogy az intracelluláris környezetben, ahol a polimerizáció kompetens forma a G-aktin profilinnal alkotott komplexe a Fli-I fiziko-kémiai sajátosságai közül a nagy

³ Fluoreszcencia spektroszkópián és limitált proteolízisen alapuló nem publikált vizsgálataink megerősítik ezt a hipotézisünket.

affinitású filamentumvég kötődése meghatározó, ami a fehérjét szöges vég sapkázó aktivitással ruházza fel. Ez által a Fli-I a filamentum-összeszerelődés inhibitora és az aktin sejtvez dinamikájának negatív szabályozója.

A Fli-I GH46 esetén direkt aktin kölcsönhatást nem detektáltunk. A Fli-I ezen szakasza ugyanakkor a GH46:DAD-CT kölcsönhatáson keresztül befolyásolja a DAAM katalizált filamentum-összeszerelődést, így a Fli-I-nek közvetett módon is szerepe lehet az aktin dinamika szabályozásában. A DAAM C-terminálisa meghatározó a DAAM Rho GTPáz-függő aktivációjában. Ezt alapul véve elképzelhető, hogy a Fli-I GH46 az intramolekuláris autoinhibíciós kölcsönhatás kompetitoraként elősegíti a DAAM aktiválását [140]. A DAD-CT az aktív FH1-FH2 aktin aktivitásainak pozitív szabályozója, így a Fli-I GH46 a DAAM aktin dinamikára kifejtett hatását negatív módon is befolyásolhatja [90]. Tekintettel arra hogy a DAD-CT a DAAM:mikrotubulus kölcsönhatásban is meghatározó [109] a Fli-I:DAAM kölcsönhatás szerepet játszhat a mikrotubulus sejtvez működésében és/vagy az aktin:mikrotubulus sejtvez funkcionális koordinációjában.

Módszerek

Fehérjék előállítása és módosítása

Az aktint és aktinkötő fehérjéket szövetből és rekombináns úton (*E. coli* bakteriális rendszer) állítottuk elő. A tubulint kereskedelmi forgalomból szereztük be ([Cytoskeleton Inc.](#)). A fluoreszcencia spektroszkópai és mikroszkópai vizsgálatokhoz a fehérjék módosítását végeztük el tiol (pl. jódacetamid; IAEDANS, pirén, Alexa Fluor™ C₅ 488 és 568 maleimid), vagy amin (Alexa Fluor™ 488 és 568 NHS észter, 5(6)-TAMRA) reaktív jelzővegyületekkel.

Fluoreszcencia spektroszkópai vizsgálatok

Az aktinkötő fehérjék aktin monomerekkel kialakított kölcsönhatásának vizsgálatára fluoreszcencia spektroszkópai módszert validáltunk IAEDANS és Alexa Fluor™ NHS jelölt G-aktin alkalmazhatóságának összevetésével. A kvantitatív elemzés érdekében az elnyelési spektrumok jellemzőit határoztuk meg (maximális intenzitás, maximális emisszióhoz tartozó hullámhossz). Az anizotrópia vertikálisan polarizált gerjesztő fény alkalmazása mellett az emisszió vertikálisan és horizontálisan polarizált komponenseiből került meghatározásra.

A filamentumok össze-, és szétszerelődését jellemző kinetikai és egyensúlyi paramétereket *bulk* polimer sokaságon fluoreszcencia spektroszkópai vizsgálatokban pirén jelölt aktin alkalmazásával írtuk le. A fluorofór sajátja, hogy intenzitása az aktin G formájában alacsony, míg a jelölt monomerek filamentumba épülésével, azok mennyiségével arányosan növekszik [141, 142]. A kvantitatív elemzés érdekében a polimerizáció/összeszerelődés, illetve a depolimerizáció/szétszerelődés sebességét a pirén tranziens kezdeti/lineáris szakaszára illesztett egyenes meredekségéből származtattuk.

A méréseket Safas Xenius FLX és Horiba Jobin Yvon spektrofluoriméteren végeztük.

Fénymikroszkópai vizsgálatok

A biomimetikus modellen alapuló kísérletekben az Arp2/3 komplex aktivátorával (N-WASP), vagy forminokkal (mDia1, DAAM) funkcionálizált karboxilált polisztrén mikrogyöngyöket (\varnothing 2 μ m) adtam aktinkötő fehérjéket (pl. ADF, profilin, gelsolin, Arp2/3 komplex, tropomiozin) tartalmazó oldathoz. A gyöngyök által létrehozott aktin hálózat sajátosságait (gyöngymozgás sebessége, aktin hálózat szerkezete és molekuláris összetétele) fázis-kontraszt és epifluoreszcens képalkotással vizsgáltam (Olympus AX70, 20 \times NA0.5, 60 \times NA1.45, Orca11 ERG Hamamatsu CCD kamera, Metamorph 6.0 (Universal Imaging), Fiji (<http://fiji.sc/Fiji>)).

Az aktin filamentumok szerveződési folyamatait (*de novo* nukleáció, elongáció, szétszerelődés, vég-vég kapcsolódás (*annealing*)) egyedi aktin filamentumok vizualizációjával, lézer alapú kétcsatornás (λ = 491 nm, λ = 568 nm) teljes belső visszaverődésen alapuló fluoreszcencia mikroszkópiával vizsgáltuk (Olympus IX81,

ApoTIRFM 60× NA1.45, Hamamatsu CCD kamera). A kvantitatív elemzés érdekében az aktin filamentumok számát és hosszát határoztuk meg (Fiji (<http://fiji.sc/Fiji>)).

Szedimentáció alapuló vizsgálatok

A DAAM egyidejű F-aktin és mikrotubulus kölcsönhatásának (keresztkötő/citolinker aktivitás) vizsgálatára a mintákat egy 30%-os szacharóz gradiensen centrifugáltam (4000 g, 10 min, 25°C). Az egyedi polimerek és az F-aktin kötegek a felülúszóban maradnak, míg a nagyobb polimer komplexek (mikrotubulus köteg, F-aktin:mikrotubulus kopolimer) a pelletben jelennek meg. A pellet és a felülúszó fehérjetartalmát SDS-PAGE módszerrel vizsgáltam.

Módszertani fejlesztésekhez kapcsolódó eredmények és publikációk

A lamellipodium és a lamella szegregációját, valamint a filopodiumszerű aktin hálózatot rekonstruáló biomimetikus rendszer kidolgozása.

#Barkó Szilvia, #**Bugyi Beáta**, Carlier Marie-France, Gombos Rita, Matusek Tamás, Mihály József, Nyitrai Miklós ✉
Characterization of the biochemical properties and biological function of the formin homology domains of *Drosophila* DAAM.

JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 285 : 17 pp. 13154-13169. , 16 p. (2010)

IF: 5.328 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 19 Független idéző: 16 Összesen: 35

megosztott első szerzős közlemény

Bugyi Beáta, Didry Dominique, Carlier Marie-France ✉

How tropomyosin regulates lamellipodial actin-based motility: a combined biochemical and reconstituted motility approach.

EMBO JOURNAL 29 : 1 pp. 14-26. , 13 p. (2010)

IF: 10.124 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 40 Független idéző: 7 Összesen: 47

Az aktinkötő fehérjék aktin monomerekkel kialakított kölcsönhatásának vizsgálatára alkalmas fluoreszcencia spektroszkópiai módszer és fluoreszcens jelzőmolekulák alkalmazhatóságának validálása.

Tóth Mónika Ágnes, Kinga Majoros Andrea, Vig Andrea Teréz, Migh Ede, Nyitrai Miklós, Mihály József, **Bugyi Beáta** ✉

Biochemical activities of the Wiskott-Aldrich syndrome homology region 2 domains of sarcomere length short.

JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 291 : 2 pp. 667-680. , 14 p. (2016)

IF: 4.125 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 7 Független idéző: 8 Összesen: 15

Kétcsatornás teljes belső visszaverődésen alapuló mikroszkópiai (TIRFM) rendszer kiépítése az aktin filamentumok szerveződési folyamatainak (*de novo* nukleáció és szekvenciális alegység beépülés (elongáció), szétszerelődés, vég-vég kapcsolódás (*annealing*)) valós időben történő vizsgálatára az egyedi aktin polimerek megjelenítése révén.

Pintér Réka, Huber Tamás, Bukovics Péter, Gaszler Péter, Vig Andrea Teréz, Tóth Mónika Ágnes, Gázsó-Gerhát Gabriella, Farkas Dávid, Mígh Ede, Mihály József, **Bugyi Beáta** ✉
The activities of the gelsolin homology domains of Flightless-I in actin dynamics.
FRONTIERS IN MOLECULAR BIOSCIENCES 7 Paper: 575077 , 18 p. (2020)
IF: 5.246 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3

Vig Andrea Teréz, Földi István, Szikora Szilárd, Mígh Ede, Gombos Rita, Tóth Mónika Ágnes, Huber Tamás, Pintér Réka, Csaba Talián Gábor, Mihály József, **Bugyi Beáta** ✉
The activities of the C-terminal regions of the formin protein Disheveled-associated activator of morphogenesis (DAAM) in actin dynamics.
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 292 : 33 pp. 13566-13583. , 18 p. (2017)
IF: 4.01 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 5 Függő idéző: 6 Összesen: 11

#Barkó Szilvia, **#Bugyi Beáta**, Carlier Marie-France, Gombos Rita, Matussek Tamás, Mihály József, Nyitrai Miklós ✉
Characterization of the biochemical properties and biological function of the formin homology domains of *Drosophila* DAAM.
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 285 : 17 pp. 13154-13169. , 16 p. (2010)
IF: 5.328 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 19 Függő idéző: 16 Összesen: 35
[# megosztott első szerzős közlemény](#)

A forminok egyidejű F-aktin és mikrotubulus kölcsönhatásának (keresztkötő/citolinker aktivitás) vizsgálata szedimentációs módszer alkalmazásával.



Szikora Szilárd, Földi István, Tóth Krisztina, Mígh Ede, Vig Andrea Teréz, **Bugyi Beáta**, Maléth József, Hegyi Péter, Kaltenecker Péter, Sanchez-Soriano Natalia, Mihály József ✉
The formin DAAM is required for coordination of the actin and microtubule cytoskeleton in axonal growth cones.
JOURNAL OF CELL SCIENCE 130 : 15 pp. 2506-2519. , 14 p. (2017)
IF: 4.401 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 30 Függő idéző: 8 Összesen: 38



Szintézis – tézispontok, tudományos szempontból új eredmények


A fehérje:fehérje kölcsönhatások szerkezeti aspektusainak és funkcionális következményeinek leírása mentén a kutatásaink hozzájárultak az aktinkötő fehérjék szerepének pontosabb megismeréséhez a sejt motilis sajátságaiiban alapvető protrúziós aktin hálózatok szerveződési folyamataiban, illetve a növekedési kúp aktin és mikrotubulus sejtvázáinak funkcionális integrációjában. A tudományos munkám szintézise az alábbi tézispontok szerint tehető meg.


1. Azonosításra kerültek a protrúziós aktin hálózatok létrehozásában alapvető fehérje:fehérje kölcsönhatások és rekonstruáltuk a vonatkozó fehérjerendszereket.
 - Az eltérő szerkezeti és dinamikai sajátságokkal rendelkező kompartmentek, a lamellipodium és lamella egy aktin hálózatból, a rendszer önszerveződése révén alakulhat ki. Ebben meghatározóak a tropomiozin fehérjecsald izoforma specifikus kölcsönhatásai.
 - A DAAM formin homológia domének, az aktin és a profilin tripartit kölcsönhatása meghatározó a filopodiumszerű aktin hálózat létrehozásában.
2. A DAAM C-terminálisa (DAD-CT) az aktinnal kialakított direkt kölcsönhatásával a formin homológia domének aktivitásainak pozitív szabályozója, valamint citolinker funkciót tölt be az aktin és a mikrotubulus sejtváz működésének összehangolásában.
3. A Flightless-I nagy affinitású filamentumvég kötése révén az aktin sejtvázdinamika negatív szabályozója. Ugyanakkor a DAAM C-terminálisával (DAD-CT) kialakított direkt kölcsönhatása révén a sejtváz DAAM közvetített szabályozásában is szerepet játszhat.
4. Kiépítésre került egy kétcsatornás teljes belső visszaverődésen alapuló fluoreszcencia mikroszkópiai rendszer. Illetve kidolgozásra került több más, fluoreszcencia spektroszkópián és szedimentáción alapuló módszertani fejlesztés is az aktin és az aktin:mikrotubulus polimer rendszerek vizsgálatára.


Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények


Vemula Venukumar, Huber Tamás, Ušaj Marko, [#Bugyi Beáta](#) , [#Mansson Alf](#) 
Myosin and gelsolin cooperate in actin filament severing and actomyosin motor activity.
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 296 Paper: 100181 , 16 p. (2021)
IF: 5.485 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 7 Függő idéző: 3 Összesen: 10
[# megosztott levelező/utolsó szerzős közlemény](#)



[#Bugyi Beáta](#) , [#Kellermayer Miklós](#) 
The discovery of actin: “to see what everyone else has seen, and to think what nobody has thought”.
JOURNAL OF MUSCLE RESEARCH AND CELL MOTILITY 41 : 1 pp. 3-9. , 7 p. (2020)
IF: 2.698 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 11 Összesen: 11
[# megosztott utolsó/levelező szerzős közlemény](#)


Pintér Réka, Huber Tamás, Bukovics Péter, Gaszler Péter, Vig Andrea Teréz, Tóth Mónika Ágnes, Gázsó-Gerhát Gabriella, Farkas Dávid, Migh Ede, Mihály József, [Bugyi Beáta](#) 
The activities of the gelsolin homology domains of Flightless-I in actin dynamics.
FRONTIERS IN MOLECULAR BIOSCIENCES 7 Paper: 575077 , 18 p. (2020)
IF: 5.246 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3

Szikora Szilárd, Földi István, Tóth Krisztina, Migh Ede, Vig Andrea Teréz, [Bugyi Beáta](#), Maléth József, Hegyi Péter, Kaltenecker Péter, Sanchez-Soriano Natalia, Mihály József 
The formin DAAM is required for coordination of the actin and microtubule cytoskeleton in axonal growth cones.
JOURNAL OF CELL SCIENCE 130 : 15 pp. 2506-2519. , 14 p. (2017)
IF: 4.401 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 30 Függő idéző: 8 Összesen: 38

Vig Andrea Teréz, Földi István, Szikora Szilárd, Migh Ede, Gombos Rita, Tóth Mónika Ágnes, Huber Tamás, Pintér Réka, Csaba Talián Gábor, Mihály József, [Bugyi Beáta](#) 
The activities of the C-terminal regions of the formin protein Dishevelled-associated activator of morphogenesis (DAAM) in actin dynamics.
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 292 : 33 pp. 13566-13583. , 18 p. (2017)
IF: 4.01 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 5 Függő idéző: 6 Összesen: 11

Tóth Mónika Ágnes, Kinga Majoros Andrea, Vig Andrea Teréz, Migh Ede, Nyitrai Miklós, Mihály József, [Bugyi Beáta](#) 
Biochemical activities of the Wiskott-Aldrich syndrome homology region 2 domains of sarcomere length short.
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 291 : 2 pp. 667-680. , 14 p. (2016)
IF: 4.125 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 7 Függő idéző: 8 Összesen: 15

Kis-Bicskei Nikolett, Vig Andrea Teréz, Nyitrai Miklós, [#Bugyi Beáta](#) , [#Talián Csaba Gábor](#) 
Purification of tropomyosin Br-3 and 5NM-1 and characterization of their interactions with actin.
CYTOSKELETON 70 : 11 pp. 755-765. , 11 p. (2013)
IF: 3.007 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 16 Függő idéző: 3 Összesen: 19
[# megosztott levelező/utolsó szerzős közlemény](#)

[#Barkó Szilvia](#), [#Bugyi Beáta](#), Carlier Marie-France, Gombos Rita, Matusek Tamás, Mihály József, Nyitrai Miklós 
Characterization of the biochemical properties and biological function of the formin homology domains of *Drosophila* DAAM.
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 285 : 17 pp. 13154-13169. , 16 p. (2010)
IF: 5.328 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 19 Függő idéző: 16 Összesen: 35
[# megosztott első szerzős közlemény](#)

Bugyi Beáta, Didry Dominique, Carlier Marie-France ✉

How tropomyosin regulates lamellipodial actin-based motility: a combined biochemical and reconstituted motility approach.

EMBO JOURNAL 29 : 1 pp. 14-26. , 13 p. (2010)

IF: 10.124 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 40 Függő idéző: 7 Összesen: 47

Bugyi Beáta, Carlier Marie-France ✉

Control of actin filament treadmilling in cell motility.

ANNUAL REVIEW OF BIOPHYSICS 39 pp. 449-470. , 22 p. (2010)

IF: 17.524 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 267 Függő idéző: 19 Összesen: 286

#Hild Gábor, **#Bugyi Beáta**, Nyitrai Miklós ✉

Conformational dynamics of actin: effectors and implications for biological function.

CYTOSKELETON 67 : 10 pp. 609-629. , 21 p. (2010)

IF: 3.071 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 36 Függő idéző: 7 Összesen: 43

[# megosztott első szerzős közlemény](#)

Romet-Lemonne Guillaume, Helfer Emmanuel, Delatour Vincent, **Bugyi Beáta**, Bosch Montserrat, Romero Stephane, Carlier Marie-France, Schmidt Stephan, Fery Andreas ✉

Biomimetic systems shed light on actin-based motility down to the molecular scale.

BIOPHYSICAL REVIEWS AND LETTERS 4 : 1-2 pp. 5-15. , 11 p. (2009)

Impakt faktor: -, Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 1 Összesen: 1

Bugyi Beáta, Le Clainche Christophe, Romet-Lemonne Guillaume, Carlier Marie-France ✉

How do in vitro reconstituted actin-based motility assays provide insight into in vivo behavior?

FEBS LETTERS 582 : 14 pp. 2086-2092. , 7 p. (2008)

IF: 3.264 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 12 Függő idéző: 2 Összesen: 14

Renault Louis, **Bugyi Beáta**, Carlier Marie-France ✉

Spire and Cordon-bleu: multifunctional regulators of actin dynamics.

TRENDS IN CELL BIOLOGY 18 : 10 pp. 494-504. , 11 p. (2008)

IF: 13.385 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 56 Függő idéző: 15 Összesen: 71

Bugyi Beáta ✉

Forminfehérjék: aktinösszeszerelő molekuláris gépezetek.

MAGYAR TUDOMÁNY 177 : 1 pp. 8-11. , 4 p. (2016)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Bugyi Beáta ✉

Wiskott-Aldrich szindróma fehérje homológ 2 domén: a kirakós sokoldalú eleme.

Biokémia: a Magyar Biokémiai Egyesület folyóirata 39 : 2 pp. 25-35. , 11 p. (2015)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Bugyi Beáta, Matkó János, Nagy Péter, Szöllősi János, Vámosi György, Vereb György

Fénymikroszkópiák a sejtszintű fehérjekutatásban.

In: Buday, L, Nyitrai, László, Perczel, A (szerk.) Ezerarcú fehérjék

Budapest, Magyarország : Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió (2018) 960 p. pp. 437-483. , 47 p.

ISBN: 9789633314586

Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos

Bugyi Beáta ✉

Actin and actin binding proteins.

In: Kellermayer, Miklós (szerk.) Muscle Contraction - a Hungarian Perspective

Budapest, Magyarország : Semmelweis Kiadó (2018) 628 p. p. 253

ISBN: 9789633314562

Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos

További tudományos közlemények

A PhD fokozat megszerzését követő közlemények - tudományos folyóiratcikk

Farkas Dávid, Szikora Szilárd, Jijumon A S, Polgár Tamás Ferenc, Patai Roland, Tóth Mónika Ágnes, **Bugyi Beáta**,

Gajdos Tamás, Bíró Péter, Novák Tibor, Erdélyi Miklós, Mihály József ✉

Peripheral thickening of the sarcomeres and pointed end elongation of the thin filaments are both promoted by SALS and its formin interaction partners.

PLOS GENETICS 20 : 1 Paper: e1011117 , 31 p. (2024)

IF: 4.5 ** Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Szatmári Dávid, **Bugyi Beáta**, Pintér Réka, Lőrinczy Dénes ✉

Cyclophosphamide treatment modifies the thermal stability of profilin bound monomeric and leiomodin2 bound filamentous actin.

JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY 148 : 3 pp. 837-844. , 8 p. (2023)

IF: 4.4 * Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Földi István, Tóth Krisztina, Gombos Rita, Gaszler Péter, Görög Péter, Zygouras Ioannis, **Bugyi Beáta**, Mihály József ✉

Molecular Dissection of DAAM Function during Axon Growth in Drosophila Embryonic Neurons.

CELLS 11 : 9 Paper: 1487 , 20 p. (2022)

IF: 6 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 2 Összesen: 2

Ragán Dániel ✉, Kustán Péter, Horváth-Szalai Zoltán, Szirmay Balázs, **Bugyi Beáta**, Ludány Andrea, Miseta Attila, Nagy Bálint, Mühl Diána

Urinary actin, as a potential marker of sepsis-related acute kidney injury : A pilot study.

PLOS ONE 16 : 7 Paper: e0255266 , 13 p. (2021)

IF: 3.752 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 1 Független idéző: 3 Összesen: 4

Telek Elek, Karádi Kristóf, Kardos József, Kengyel András, Fekete Zsuzsanna, Halász Henriett, Nyitrai Miklós, **#Bugyi Beáta** ✉, #Lukács András ✉

The C-terminal tail extension of myosin 16 acts as a molten globule, including intrinsically disordered regions, and interacts with the N-terminal ankyrin.

JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 297 : 1 Paper: 100716 , 16 p. (2021)

IF: 5.485 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 2 Független idéző: 1 Összesen: 3

megosztott levelező/utolsó szerzős közlemény

Bugyi Beáta, Kengyel András ✉

Myosin XVI

ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY 1239 pp. 405-419. , 15 p. (2020)

IF: 2.622 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 3 Független idéző: 2 Összesen: 5

Telek Elek, Kengyel András, **Bugyi Beáta** ✉

Myosin XVI in the nervous system.

CELLS 9 : 8 Paper: 1903 , 15 p. (2020)

IF: 6.6 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 4 Független idéző: 1 Összesen: 5

Horváth-Szalai Zoltán, Kustan Péter, Szirmay Balázs, Lakatos Ágnes, Christensen Per Hjort, Huber Tamás, **Bugyi Beáta**, Mühl Diána, Ludány Andrea, Miseta Attila, Kovács L Gábor, Kőszegi Tamás ✉
Predictive value of serum gelsolin and Gc globulin in sepsis - a pilot study.
CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE 56 : 8 pp. 1373-1382. , 10 p. (2018)
IF: 3.638 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 9 Függő idéző: 3 Összesen: 12

Horváth-Szalai Zoltán, Kustan Péter, Szirmay Balázs, Lakatos Ágnes, Christensen Per Hjort, Huber Tamás, **Bugyi Beáta**, Mühl Diána, Ludány Andrea, Miseta Attila, Kovács L Gábor, Kőszegi Tamás ✉
Validation of an automated immune turbidimetric assay for serum gelsolin and its possible clinical utility in sepsis.
JOURNAL OF CLINICAL LABORATORY ANALYSIS 32 : 3 Paper: e22321 , 7 p. (2018)
IF: 1.728 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 6 Függő idéző: 3 Összesen: 9

Kis-Bicskei Nikolett, Bécsi Bálint, Erdődi Ferenc, Robinson C. Robert, **Bugyi Beáta**, Huber Tamás, Nyitrai Miklós, Talián Gábor Csaba ✉
Tropomyosins regulate the severing activity of gelsolin in isoform-dependent and independent manners.
BIOPHYSICAL JOURNAL 114 : 4 pp. 777-787. , 11 p. (2018)
IF: 3.665 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 5 Függő idéző: 2 Összesen: 7

Szatmári Dávid, Xue Bo, Kannan Balakrishnan, Burtnick D. Leslie, **Bugyi Beáta**, Nyitrai Miklós, Robert C. Robinson ✉
ATP competes with PIP2 for binding to gelsolin.
PLOS ONE 13 : 8 Paper: e0201826 , 17 p. (2018)
IF: 2.776 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 10 Függő idéző: 4 Összesen: 14

Horváth-Szalai Zoltán, Kustán Péter, Mühl Diána, Ludány Andrea, **Bugyi Beáta**, Kőszegi Tamás ✉
Antagonistic sepsis markers: serum gelsolin and actin/gelsolin ratio.
CLINICAL BIOCHEMISTRY 50 : 3 pp. 127-133. , 7 p. (2017)
IF: 2.584 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 14 Függő idéző: 8 Összesen: 22

Szatmári Dávid, **Bugyi Beáta**, Ujfalusi Zoltán, Grama László, Dudás Réka, Nyitrai Miklós ✉
Cardiac leiomodin2 binds to the sides of actin filaments and regulates the ATPase activity of myosin.
PLOS ONE 12 : 10 Paper: e0186288 , 21 p. (2017)
IF: 2.766 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 11 Függő idéző: 3 Összesen: 14

Hild Gábor, Kalmár Lajos, Kardos Roland, Nyitrai Miklós, **Bugyi Beáta** ✉
The other side of the coin: Functional and structural versatility of ADF/cofilins.
EUROPEAN JOURNAL OF CELL BIOLOGY 93 : 5-6 pp. 238-251. , 14 p. (2014)
IF: 3.825 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos
Független idéző: 37 Függő idéző: 1 Összesen: 38

Molnár Imre, Mígh Ede, Szikora Szilárd, Kalmár Tibor, Végh G. Attila, Deák Ferenc, Barkó Szilvia, **Bugyi Beáta**, Orfanos Zacharias, Kovács János, Juhász Gábor, Váró György, Nyitrai Miklós, Sparrow John, Mihály József ✉
DAAM is required for thin filament formation and sarcomerogenesis during muscle development in Drosophila.
PLOS GENETICS 10 : 2 Paper: e1004166 , 15 p. (2014)
IF: 7.528 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 22 Függő idéző: 12 Összesen: 34

Bugyi Beáta, Hild Gábor, Lukács András, Nyitrai Miklós
Mérőszalaggal a fehérjék világában.
MAGYAR TUDOMÁNY 173 : 9 pp. 1072-1080. , 9 p. (2012)
Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Ujfalusi Zoltán, Kovács Mihály, Nagy Nikolett, Barkó Szilvia, Hild Gábor, Lukács András, Nyitrai Miklós, **Bugyi Beáta** ✉

Myosin and tropomyosin stabilize the conformation of formin-nucleated actin filaments.
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 287 : 38 pp. 31894-31904. , 11 p. (2012)
IF: 4.651 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 17 Független idéző: 2 Összesen: 19

Vig Andrea Teréz, Ohmacht Róbert, Jámbor Éva, **Bugyi Beáta**, Nyitrai Miklós, Hild Gábor ✉
The effect of toxins on inorganic phosphate release during actin polymerization.
EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL 40 : 5 pp. 619-626. , 8 p. (2011)
IF: 2.139 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 7 Független idéző: 1 Összesen: 8

Bosch Montserrat, Le Kim Ho, **Bugyi Beáta**, Correia J. John, Renault Louis, Carlier Marie-France ✉
Analysis of the function of Spire in actin assembly and its synergy with formin and profilin.
MOLECULAR CELL 28 : 4 pp. 555-568. , 14 p. (2007)
IF: 13.156 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 61 Független idéző: 29 Összesen: 90

A PhD fokozat megszerzése előtti közlemények – tudományos folyóiratcikk

Bugyi Beáta, Papp Gábor, Hild Gábor, Lőrinczy Dénes, Nevalainen M. Elisa, Lappalainen Pekka, Somogyi Béla, Nyitrai Miklós ✉
Formins regulate actin filament flexibility through long range allosteric interactions.
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 281 : 16 pp. 10727-10736. , 10 p. (2006)
IF: 5.808 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 43 Független idéző: 15 Összesen: 58

Halasi Szulamit, Papp Gábor, **Bugyi Beáta**, Barkó Szilvia, Orbán József, Ujfalusi Zoltán, Visegrády Balázs ✉
The effect of pyrene labelling on the thermal stability of actin filaments.
THERMOCHIMICA ACTA 445 : 2 pp. 185-189. , 5 p. (2006)
IF: 1.417 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 2 Független idéző: 1 Összesen: 3

#Papp Gábor, **Bugyi Beáta**, Ujfalusi Zoltán, Barkó Szilvia, Hild Gábor, Somogyi Béla, Nyitrai Miklós ✉
Conformational changes in actin filaments induced by formin binding to the barbed end.
BIOPHYSICAL JOURNAL 91 : 7 pp. 2564-2572. , 9 p. (2006)
IF: 4.757 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 44 Független idéző: 9 Összesen: 53
[# megosztott első szerzős közlemény](#)

Bugyi Beáta, Papp Gábor, Halasi Szulamit, Visegrády Balázs ✉
The effect of toxins on the thermal stability of actin filaments by differential scanning calorimetry.
JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY 82 : 1 pp. 275-279. , 5 p. (2005)
IF: 1.425 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 6 Összesen: 6

Orbán József, Halasi Szulamit, Papp Gábor, Barkó Szilvia, **Bugyi Beáta** ✉
Thermodynamic characterization of different actin isoforms.
JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY 82 : 1 pp. 287-290. , 4 p. (2005)
IF: 1.425 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 1 Független idéző: 4 Összesen: 5

Papp Gábor, **Bugyi Beáta**, Ujfalusi Zoltán, Halasi Szulamit, Orbán József ✉
The effect of pH on the thermal stability of α -actin isoforms.
JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY 82 : 1 pp. 281-285. , 5 p. (2005)
IF: 1.425 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 4 Független idéző: 4 Összesen: 8

Shimada Atsushi, Nyitrai Miklós, Vetter R. Ingrid, Kühlmann Dorothee, **Bugyi Beáta**, Narumiya Shuh, Geeves A. Michael, Wittinghofer Alfred ✉
The core FH2 domain of diaphanous-related formins is an elongated actin binding protein that inhibits polymerization.
MOLECULAR CELL 13 : 4 pp. 511-522. , 12 p. (2004)
IF: 16.811 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
Független idéző: 107 Fügő idéző: 20 Összesen: 127

Köszönetnyilvánítás

Pályafutásom során lehetőségem nyílt kiváló mentorokkal, kutatókkal és kollégákkal együtt dolgozni, tudományos és baráti kapcsolatokat kialakítani.

A tudományos pálya iránti elköteleződésem alapjait a komlói Nagy László Gimnázium kiváló matematika szakos tanárának *Marosi Gézáné*nak, *Irma néni*nek köszönhetem. Speciális pedagógiai módszerei révén megszerettem a matematikai gondolkodásmódot és a problémamegoldás kihívásait. Kiscsoportos óráin minden diáknak jutott egy tábla, ahol a feladatok megoldásán dolgozott. Irma néni a katedráról így jól nyomon követhette a munkát. A helyes megoldás megtalálásának általában nem dicsérő szavak, hanem egy újabb feladat volt a jutalma „*Kérek egy másik megoldási elvet bemutatni!*” felszólítással. Igazi élmény volt számunkra, ha négy-öt különböző megoldási stratégiát találtunk egy feladatra.

A gimnáziumi matematika órák és élmények meghatározóak voltak abban, hogy a matematika-fizika szakos tanári képzés mellett döntöttem, amit a szegedi József Attila Tudományegyetemen kezdtem, majd a Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Karán fejeztem be. A kutatómunkába diplomamunka konzulensem *Erostyák János* (PTE TTK Kísérleti Fizika Tanszék) mentorálásával kapcsolódtam be. Témavezetésével elsajátíthattam a fluoreszcencia spektroszkópia alapjait, amit biztonságtechnikában használt vegyületek vizsgálatában alkalmaztam. Hálával tartozom Jánosnak a támogatásáért és az utam egyengetéséért. Öröm számomra, hogy a mai napig van lehetőségünk az együttműködésre.

Az egyetemi évek alatt fogalmazódott meg bennem, hogy milyen jó is volna a matematika és fizika tudományát egy kis élettal megtölteni. Így várakozással álltam annak a feladatnak az elébe, amit a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Biofizikai Intézetében PhD témavezetőimtől *Somogyi Bélától* és *Nyitrai Miklóstól* kaptam. A sejtváz egyik alapvető alkotójával az aktin fehérjével kezdtem foglalkozni. Már ismert volt, hogy az Arp2/3 komplex az aktin filamentumok *de novo* nukleációját katalizáló faktorként működik. A tudományterületet a formin fehérjecsalád, mint potenciális új nukleációs faktor tartotta lázban. A PhD munkám célja annak vizsgálata volt, hogy miként befolyásolják a formin fehérjék (pontosabban az mDia1 formin) az aktin filamentumok összeszerelődését, mely régióik felelősek a nukleációs aktivitásért és milyen biomechanikai tulajdonságokkal rendelkeznek a forminok által létrehozott aktin filamentumok. Az eredményeink meghatározó jelentőséggel bírtak a forminok nukleációs mechanizmusának pontosabb megértésben [143]. Ugyanakkor egy új, a filamentumok konformációs sajátságain alapuló szabályozó elvet is felvetettek az aktin sejtváz funkcionális diverzifikációjában [57, 58]. Köszönettel tartozom Bélának és Micónak, hogy

témavezetésükkel volt lehetőségem elmélyedni a fluoreszcencia spektroszkópia, illetve a fehérje biofizika és biokémia módszertanában. A Bélának hála azóta is figyelemmel vagyok a parallaxis hibára minden egyes pufferkészítés során.

A pályafutásom meghatározó időszakának tartom a *Centre National de la Recherche Scientifique* (CNRS) Párizs mellett található *Gif-sur-Yvette*-i *Laboratoire d'Enzymologie et Biochimie Structurales* (LEBS) intézetében töltött időszakot. Posztdoktori munkámat a *Marie-France Carlier* által vezetett, az aktinkutatás világszinten is kiemelkedő laboratóriumában végeztem. Itt sajátíthattam el a teljes belső visszaverődésen alapuló fluoreszcencia mikroszkópia technikáját és a komplex fehérjerendszerek működését rekonstruáló biomimetikus módszertant valamint az aktin vizsgálatára alkalmazott módszerek fortélyait [10, 81, 144, 145]. A posztdoktori kutatómunkám legfontosabb eredményének a protrúziós aktin hálózatok (a lamellipodium és a lamella, valamint a filopodiális nyúlványok) létrehozásában alapvető kölcsönhatások és a vonatkozó fehérjerendszereket rekonstruáló biomimetikus modellek kidolgozását tartom [119, 146]. *Marie-France, je vous remercie pour toutes les nuances de la biochimie de l'actine.*



*Marie-France a Spire fehérje nukleációs mechanizmusát magyarázza.
Pot chez Marie-France, Gif-sur-Yvette, Franciaország, 2006.*

A hazatérésemet követően 2010 óta vezetem az *Aktin dinamika* kutatócsoport. A csoport 2023-ig a PTE ÁOK Biofizikai Intézetében tevékenykedett, jelenleg pedig a PTE ÁOK Orvosi Biológiai Intézet kutatási portfóliójának meghatározó csoportja. Az aktinkutatás *in vitro* módszertanának bővítése érdekében infrastrukturális fejlesztéseket hajtottunk végre. A PTE ÁOK műszerparkja bővíthetett egy kétcsatornás teljes belső visszaverődésen alapuló fluoreszcencia mikroszkópiai rendszerrel a Baross Gábor Program keretében. Illetve kidolgozásra került több más, fluoreszcencia spektroszkópián és szedimentáción alapuló módszertani fejlesztés is az aktin és aktin:mikrotubulus polimer rendszerek *in vitro* vizsgálatára.

Az értekezésben bemutatott eredmények nem jöhettek volna létre a kutatócsoportom tagjainak munkája nélkül, köszönettel tartozom nekik: *Vig Andrea*, *Tóth Mónika*, *Pintér Réka*, *Gaszler Péter* és *Rauan Sakenov*. Andi, Móni és Réka témavezetésemmel szereztek PhD fokozatot, Péter és Rauan jelenleg PhD hallgatóként tevékenykedik.



*Az Aktin dinamika kutatócsoport: Rauan, Réka, Bea, Móni, Andi, Péter.
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, 2023.*

Munkánk során több hazai és nemzetközi kutatócsoporttal működtünk/működünk együtt. A legmeghatározóbb és a legrégebbre visszanyúló a *Mihály József* kutatócsoportjával, az aktinkutatás meghatározó hazai tudományos műhelyével (HUN-REN SZBK Genetikai Intézet) való munka. Köszönöm Józsiéknak a mindig inspiráló közös munkát, ami jó néhány projekt és publikáció alapját jelentette és jelenti [90, 101, 109, 119, 120, 139, 147].

Különleges köszönetet illeti családomat, szüleimet *Ábel Terézt* és *Bugyi Sándort*, testvéremet *Bugyi Zsoltot* és férjemet *Tegzes Zoltánt* önzetlen támogatásukért és odaadásukért, végtelen türelmükért és kifogyhatatlan szeretetükért. Köszönöm, hogy elviselték és elviselik a kutatói életpálya szélsőségeit. A munkámat nekik ajánlom.

Alice nevetett.

– Nincs értelme – mondta –, a lehetetlent nem hiheti el az ember!

– Szerintem nincs elég gyakorlatod – mondta a Királynő. – Én a te korodban naponta fél órát csak ezt gyakoroltam. Volt úgy, hogy már reggeli előtt hat lehetetlen dolgot elhittem.

Lewis Carroll: Alice Tükörországban

Irodalomjegyzék

1. Straub, F., *Actin*. Studies from the Institute of Medical Chemistry University Szeged, ed. A. Szent-Györgyi. Vol. II. 1942: S. Karger Basel, New York.
2. Straub, F., *Actin II*. Studies from the Institute of Medical Chemistry University Szeged, ed. A. Szent-Györgyi. 1943: S. Karger Basel, New York.
3. Bugyi, B. and M. Kellermayer, *The discovery of actin: "to see what everyone else has seen, and to think what nobody has thought"*. J Muscle Res Cell Motil, 2019.
4. Bugyi, B., *Actin and actin binding proteins*, in *Muscle contraction: a Hungarian perspective*, M.S. Kellermayer, Editor. 2018, Semmelweis Publishers: Budapest.
5. Banga, I., Szent-Györgyi, A., *Preparation and properties of myosin A and B*. Studies from the Institute of Medical Chemistry University Szeged, Myosin and muscular contraction, ed. S.-G. A. Vol. 1. 1942: S. Karger Basel, New York, R. Gergely, Budapest.
6. Szent-Györgyi, A., *Discussion*. Studies from the Institute of Medical Chemistry University Szeged, ed. A. Szent-Györgyi. Vol. 1. 1941: S. Karger Basel, New York, R. Gergely, Budapest.
7. Szent-Györgyi, A., *The contraction of myosin threads*. Studies from the Institute of Medical Chemistry University, ed. A. Szent-Györgyi. Vol. 1. 1942: S. Karger Basel, New York, R. Gergely, Budapest.
8. Kellermayer, M.S., *Muscle contraction: a Hungarian perspective* 2018, Budapest: Semmelweis Publishers.
9. Liebmann, B., *Szent-Györgyi Albert laboratóriumában, legközvetlenebb munkatársával, Banga Ilonával*. 1937: <https://mediateka.ek.szte.hu/items/show/27135>.
10. Bugyi, B. and M.F. Carlier, *Control of actin filament treadmilling in cell motility*. Annu Rev Biophys, 2010. **39**: p. 449-70.
11. Blanchoin, L., et al., *Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility*. Physiol Rev, 2014. **94**(1): p. 235-63.
12. Pollard, T.D., *Actin and Actin-Binding Proteins*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016. **8**(8).
13. Clark, T.G. and R.W. Merriam, *Diffusible and bound actin nuclei of Xenopus laevis oocytes*. Cell, 1977. **12**(4): p. 883-91.
14. Percipalle, P. and M. Vartiainen, *Cytoskeletal proteins in the cell nucleus: a special nuclear actin perspective*. Mol Biol Cell, 2019. **30**(15): p. 1781-1785.
15. Ulferts, S., et al., *Emerging Properties and Functions of Actin and Actin Filaments Inside the Nucleus*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2021. **13**(3).
16. Kristó, I., et al., *Actin, actin-binding proteins, and actin-related proteins in the nucleus*. Histochem Cell Biol, 2016. **145**(4): p. 373-88.
17. Bork, P. and R.F. Doolittle, *Proposed acquisition of an animal protein domain by bacteria*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(19): p. 8990-4.
18. Jones, L.J., R. Carballido-López, and J. Errington, *Control of cell shape in bacteria: helical, actin-like filaments in Bacillus subtilis*. Cell, 2001. **104**(6): p. 913-22.
19. Wagstaff, J. and J. Lowe, *Prokaryotic cytoskeletons: protein filaments organizing small cells*. Nat Rev Microbiol, 2018. **16**(4): p. 187-201.
20. Akil, C., et al., *Mythical origins of the actin cytoskeleton*. Curr Opin Cell Biol, 2021. **68**: p. 55-63.
21. Stairs, C.W. and T.J.G. Ettema, *The Archaeal Roots of the Eukaryotic Dynamic Actin Cytoskeleton*. Curr Biol, 2020. **30**(10): p. R521-R526.
22. Spang, A., et al., *Complex archaea that bridge the gap between prokaryotes and eukaryotes*. Nature, 2015. **521**(7551): p. 173-179.
23. Zaremba-Niedzwiedzka, K., et al., *Asgard archaea illuminate the origin of eukaryotic cellular complexity*. Nature, 2017. **541**(7637): p. 353-358.
24. Galland, R., et al., *Fabrication of three-dimensional electrical connections by means of directed actin self-organization*. Nat Mater, 2013. **12**(5): p. 416-21.
25. Nicolau, D.V., et al., *Parallel computation with molecular-motor-propelled agents in nanofabricated networks*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016. **113**(10): p. 2591-2596.
26. Ampe, C. and M. Van Troys, *Mammalian Actins: Isoform-Specific Functions and Diseases*. Handb Exp Pharmacol, 2017. **235**: p. 1-37.
27. Perrin, B.J. and J.M. Ervasti, *The actin gene family: function follows isoform*. Cytoskeleton (Hoboken), 2010. **67**(10): p. 630-4.
28. Witjes, L., et al., *A new evolutionary model for the vertebrate actin family including two novel groups*. Mol Phylogenet Evol, 2019. **141**: p. 106632.
29. Dominguez, R. and K.C. Holmes, *Actin structure and function*. Annu Rev Biophys, 2011. **40**: p. 169-86.
30. Jegou, A. and G. Romet-Lemonne, *The many implications of actin filament helicity*. Semin Cell Dev Biol, 2020. **102**: p. 65-72.
31. Szent-Györgyi, A., *Studies on muscle*. Acta Physiol Scand, 1945. **25**: p. 1-116.
32. Fujii, T., et al., *Direct visualization of secondary structures of F-actin by electron cryomicroscopy*. Nature, 2010. **467**(7316): p. 724-8.
33. Chou, S.Z. and T.D. Pollard, *Mechanism of actin polymerization revealed by cryo-EM structures of actin filaments with three different bound nucleotides*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019. **116**(10): p. 4265-4274.

34. Merino, F., et al., *Structural transitions of F-actin upon ATP hydrolysis at near-atomic resolution revealed by cryo-EM*. Nat Struct Mol Biol, 2018. **25**(6): p. 528-537.
35. Chou, S.Z. and T.D. Pollard, *Cryo-electron microscopy structures of pyrene-labeled ADP-Pi- and ADP-actin filaments*. Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 5897.
36. Kanematsu, Y., et al., *Structures and mechanisms of actin ATP hydrolysis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022. **119**(43): p. e2122641119.
37. Oosterheert, W., et al., *Molecular mechanisms of inorganic-phosphate release from the core and barbed end of actin filaments*. Nat Struct Mol Biol, 2023. **30**(11): p. 1774-1785.
38. Kumari, A., et al., *Structural insights into actin filament recognition by commonly used cellular actin markers*. EMBO J, 2020. **39**(14): p. e104006.
39. Menten, A., et al., *High-resolution cryo-EM structures of actin-bound myosin states reveal the mechanism of myosin force sensing*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018. **115**(6): p. 1292-1297.
40. Belyy, A., et al., *Structure of the Lifeact-F-actin complex*. PLoS Biol, 2020. **18**(11): p. e3000925.
41. Riedl, J., et al., *Lifeact: a versatile marker to visualize F-actin*. Nat Methods, 2008. **5**(7): p. 605-7.
42. von der Ecken, J., et al., *Structure of the F-actin-tropomyosin complex*. Nature, 2015. **519**(7541): p. 114-117.
43. von der Ecken, J., et al., *Cryo-EM structure of a human cytoplasmic actomyosin complex at near-atomic resolution*. Nature, 2016. **534**(7609): p. 724-8.
44. Selvaraj, M., et al., *Structural basis underlying specific biochemical activities of non-muscle tropomyosin isoforms*. Cell Rep, 2022: p. 111900.
45. Oosterheert, W., et al., *Molecular mechanism of actin filament elongation by formins*. Science, 2024. **384**(6692): p. eadn9560.
46. Ding, B., et al., *Structure of Arp2/3 complex at a branched actin filament junction resolved by single-particle cryo-electron microscopy*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022. **119**(22): p. e2202723119.
47. Oda, T., et al., *The nature of the globular- to fibrous-actin transition*. Nature, 2009. **457**(7228): p. 441-5.
48. Holmes, K.C., et al., *Atomic model of the actin filament*. Nature, 1990. **347**(6288): p. 44-9.
49. Kabsch, W., et al., *Atomic structure of the actin:DNase I complex*. Nature, 1990. **347**(6288): p. 37-44.
50. Sept, D. and J.A. McCammon, *Thermodynamics and kinetics of actin filament nucleation*. Biophys J, 2001. **81**(2): p. 667-74.
51. Pollard, T.D., *Regulation of actin filament assembly by Arp2/3 complex and formins*. Annu Rev Biophys Biomol Struct, 2007. **36**: p. 451-77.
52. Fujiwara, I., D. Vavylonis, and T.D. Pollard, *Polymerization kinetics of ADP- and ADP-Pi-actin determined by fluorescence microscopy*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(21): p. 8827-32.
53. Boiero Sanders, M., A. Antkowiak, and A. Michelot, *Diversity from similarity: cellular strategies for assigning particular identities to actin filaments and networks*. Open Biol, 2020. **10**(9): p. 200157.
54. Reymann, A.C., et al., *Nucleation geometry governs ordered actin networks structures*. Nat Mater, 2010. **9**(10): p. 827-32.
55. Reymann, A.C., et al., *Actin network architecture can determine myosin motor activity*. Science, 2012. **336**(6086): p. 1310-4.
56. Homa, K.E., et al., *Arp2/3 complex- and formin-mediated actin cytoskeleton networks facilitate actin binding protein sorting in fission yeast*. Eur J Cell Biol, 2024. **103**(2): p. 151404.
57. Bugyi, B., et al., *Formins regulate actin filament flexibility through long range allosteric interactions*. J Biol Chem, 2006. **281**(16): p. 10727-36.
58. Papp, G., et al., *Conformational changes in actin filaments induced by formin binding to the barbed end*. Biophys J, 2006. **91**(7): p. 2564-72.
59. Vedula, P., et al., *Diverse functions of homologous actin isoforms are defined by their nucleotide, rather than their amino acid sequence*. eLife, 2017. **6**: p. e31661.
60. Vedula, P., et al., *Different translation dynamics of β - and γ -actin regulates cell migration*. eLife, 2021. **10**: p. e68712.
61. Varland, S., J. Vandekerckhove, and A. Drazic, *Actin Post-translational Modifications: The Cinderella of Cytoskeletal Control*. Trends Biochem Sci, 2019. **44**(6): p. 502-516.
62. Gunning, P., G. O'Neill, and E. Hardeman, *Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space*. Physiol Rev, 2008. **88**(1): p. 1-35.
63. Gunning, P.W., et al., *The evolution of compositionally and functionally distinct actin filaments*. J Cell Sci, 2015. **128**(11): p. 2009-19.
64. Gunning, P.W., et al., *Tropomyosin - master regulator of actin filament function in the cytoskeleton*. J Cell Sci, 2015. **128**(16): p. 2965-74.
65. Vindin, H. and P. Gunning, *Cytoskeletal tropomyosins: choreographers of actin filament functional diversity*. J Muscle Res Cell Motil, 2013. **34**(3-4): p. 261-74.
66. Lehman, W., et al., *Tropomyosin and actin isoforms modulate the localization of tropomyosin strands on actin filaments*. J Mol Biol, 2000. **302**(3): p. 593-606.
67. Truebestein, L. and T.A. Leonard, *Coiled-coils: The long and short of it*. Bioessays, 2016. **38**(9): p. 903-16.
68. Christensen, J.R., et al., *Competition between Tropomyosin, Fimbrin, and ADF/Cofilin drives their sorting to distinct actin filament networks*. Elife, 2017. **6**.

69. Christensen, J.R., et al., *Cooperation between tropomyosin and α -actinin inhibits fimbrin association with actin filament networks in fission yeast*. *Elife*, 2019. **8**.
70. Renault, L., B. Bugyi, and M.F. Carlier, *Spire and Cordon-bleu: multifunctional regulators of actin dynamics*. *Trends Cell Biol*, 2008. **18**(10): p. 494-504.
71. Le Clairche, C. and M.F. Carlier, *Regulation of actin assembly associated with protrusion and adhesion in cell migration*. *Physiol Rev*, 2008. **88**(2): p. 489-513.
72. Rottner, K. and T.E. Stradal, *Actin dynamics and turnover in cell motility*. *Curr Opin Cell Biol*, 2011. **23**(5): p. 569-78.
73. Small, J.V. and G.P. Resch, *The comings and goings of actin: coupling protrusion and retraction in cell motility*. *Curr Opin Cell Biol*, 2005. **17**(5): p. 517-23.
74. Dogterom, M. and G.H. Koenderink, *Actin-microtubule crosstalk in cell biology*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019. **20**(1): p. 38-54.
75. Pimm, M.L. and J.L. Henty-Ridilla, *New twists in actin-microtubule interactions*. *Mol Biol Cell*, 2021. **32**(3): p. 211-217.
76. Cammarata, G.M., E.A. Bearce, and L.A. Lowery, *Cytoskeletal social networking in the growth cone: How +TIPs mediate microtubule-actin cross-linking to drive axon outgrowth and guidance*. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2016. **73**(9): p. 461-76.
77. Colin, A., et al., *Actin-Network Architecture Regulates Microtubule Dynamics*. *Curr Biol*, 2018. **28**(16): p. 2647-2656.e4.
78. Qu, Y., et al., *Periodic actin structures in neuronal axons are required to maintain microtubules*. *Mol Biol Cell*, 2017. **28**(2): p. 296-308.
79. Pinto-Costa, R. and M.M. Sousa, *Microtubules, actin and cytolinkers: how to connect cytoskeletons in the neuronal growth cone*. *Neurosci Lett*, 2021. **747**: p. 135693.
80. Prokop, A., *The intricate relationship between microtubules and their associated motor proteins during axon growth and maintenance*. *Neural Dev*, 2013. **8**: p. 17.
81. Bugyi, B., et al., *How do in vitro reconstituted actin-based motility assays provide insight into in vivo behavior?* *FEBS Lett*, 2008. **582**(14): p. 2086-92.
82. Fäßler, F., et al., *Cryo-electron tomography structure of Arp2/3 complex in cells reveals new insights into the branch junction*. *Nat Commun*, 2020. **11**(1): p. 6437.
83. Svitkina, T.M. and G.G. Borisy, *Arp2/3 complex and actin depolymerizing factor/cofilin in dendritic organization and treadmilling of actin filament array in lamellipodia*. *J Cell Biol*, 1999. **145**(5): p. 1009-26.
84. Vinzenz, M., et al., *Actin branching in the initiation and maintenance of lamellipodia*. *J Cell Sci*, 2012. **125**(Pt 11): p. 2775-85.
85. Wang, Y.L., *Exchange of actin subunits at the leading edge of living fibroblasts: possible role of treadmilling*. *J Cell Biol*, 1985. **101**(2): p. 597-602.
86. Lai, F.P., et al., *Arp2/3 complex interactions and actin network turnover in lamellipodia*. *EMBO J*, 2008. **27**(7): p. 982-92.
87. Faix, J. and K. Rottner, *The making of filopodia*. *Curr Opin Cell Biol*, 2006. **18**(1): p. 18-25.
88. Bartolini, F. and G.G. Gundersen, *Formins and microtubules*. *Biochim Biophys Acta*, 2010. **1803**(2): p. 164-73.
89. Small, V., *Cytoskeleton and Cell Migration*. Video sequence of a B16 melanoma cell expressing GFP-actin.]. Available from: <https://vimeo.com/79119757>.
90. Vig, A.T., et al., *The activities of the C-terminal regions of the formin protein disheveled-associated activator of morphogenesis (DAAM) in actin dynamics*. *J Biol Chem*, 2017. **292**(33): p. 13566-13583.
91. Hardeman, E.C., N.S. Bryce, and P.W. Gunning, *Impact of the actin cytoskeleton on cell development and function mediated via tropomyosin isoforms*. *Semin Cell Dev Biol*, 2020. **102**: p. 122-131.
92. Hillberg, L., et al., *Tropomyosins are present in lamellipodia of motile cells*. *Eur J Cell Biol*, 2006. **85**(5): p. 399-409.
93. DesMarais, V., et al., *Spatial regulation of actin dynamics: a tropomyosin-free, actin-rich compartment at the leading edge*. *J Cell Sci*, 2002. **115**(Pt 23): p. 4649-60.
94. Iwasa, J.H. and R.D. Mullins, *Spatial and temporal relationships between actin-filament nucleation, capping, and disassembly*. *Curr Biol*, 2007. **17**(5): p. 395-406.
95. Gupton, S.L., et al., *Cell migration without a lamellipodium: translation of actin dynamics into cell movement mediated by tropomyosin*. *J Cell Biol*, 2005. **168**(4): p. 619-31.
96. Bryce, N.S., et al., *Specification of actin filament function and molecular composition by tropomyosin isoforms*. *Mol Biol Cell*, 2003. **14**(3): p. 1002-16.
97. Delatour, V., et al., *Arp2/3 controls the motile behavior of N-WASP-functionalized GUVs and modulates N-WASP surface distribution by mediating transient links with actin filaments*. *Biophys J*, 2008. **94**(12): p. 4890-905.
98. Weisswange, I., et al., *The rate of N-WASP exchange limits the extent of ARP2/3-complex-dependent actin-based motility*. *Nature*, 2009. **458**(7234): p. 87-91.
99. Courtmanche, N., *Mechanisms of formin-mediated actin assembly and dynamics*. *Biophys Rev*, 2018. **10**(6): p. 1553-1569.
100. Matussek, T., et al., *The Drosophila formin DAAM regulates the tracheal cuticle pattern through organizing the actin cytoskeleton*. *Development*, 2006. **133**(5): p. 957-66.
101. Molnar, I., et al., *DAAM is required for thin filament formation and Sarcomerogenesis during muscle development in Drosophila*. *PLoS Genet*, 2014. **10**(2): p. e1004166.

102. Ajima, R., et al., *DAAM1 and DAAM2 are co-required for myocardial maturation and sarcomere assembly*. Dev Biol, 2015. **408**(1): p. 126-39.
103. Matusek, T., et al., *Formin proteins of the DAAM subfamily play a role during axon growth*. J Neurosci, 2008. **28**(49): p. 13310-9.
104. Kida, Y., T. Shiraishi, and T. Ogura, *Identification of chick and mouse Daam1 and Daam2 genes and their expression patterns in the central nervous system*. Brain Res Dev Brain Res, 2004. **153**(1): p. 143-50.
105. Bao, B., et al., *Deletion of a single-copy DAAM1 gene in congenital heart defect: a case report*. BMC Med Genet, 2012. **13**: p. 63.
106. Proitsi, P., et al., *Positional pathway screen of wnt signaling genes in schizophrenia: association with DKK4*. Biol Psychiatry, 2008. **63**(1): p. 13-6.
107. Kuzman, M.R., et al., *Genome-wide expression analysis of peripheral blood identifies candidate biomarkers for schizophrenia*. J Psychiatr Res, 2009. **43**(13): p. 1073-7.
108. Cui, Q. and P. Xie, *Correlation Between Daam2 Expression Changes and Demyelination in Guillain-Barre Syndrome*. Cell Mol Neurobiol, 2016. **36**(5): p. 683-8.
109. Szikora, S., et al., *The formin DAAM is required for coordination of the actin and microtubule cytoskeleton in axonal growth cones*. J Cell Sci, 2017. **130**(15): p. 2506-2519.
110. Bartolini, F., et al., *The formin mDia2 stabilizes microtubules independently of its actin nucleation activity*. J Cell Biol, 2008. **181**(3): p. 523-36.
111. Gaillard, J., et al., *Differential interactions of the formins INF2, mDia1, and mDia2 with microtubules*. Mol Biol Cell, 2011. **22**(23): p. 4575-87.
112. Roth-Johnson, E.A., et al., *Interaction between microtubules and the Drosophila formin Cappuccino and its effect on actin assembly*. J Biol Chem, 2014. **289**(7): p. 4395-404.
113. Henty-Ridilla, J.L., et al., *Accelerated actin filament polymerization from microtubule plus ends*. Science, 2016. **352**(6288): p. 1004-9.
114. Gould, C.J., et al., *The formin DAD domain plays dual roles in autoinhibition and actin nucleation*. Curr Biol, 2011. **21**(5): p. 384-90.
115. Thompson, M.E., et al., *FMNL3 FH2-actin structure gives insight into formin-mediated actin nucleation and elongation*. Nat Struct Mol Biol, 2013. **20**(1): p. 111-8.
116. Chereau, D., et al., *Actin-bound structures of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP)-homology domain 2 and the implications for filament assembly*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(46): p. 16644-9.
117. Yamashita, M., et al., *Crystal structure of human DAAM1 formin homology 2 domain*. Genes Cells, 2007. **12**(11): p. 1255-65.
118. Lammers, M., et al., *The regulation of mDia1 by autoinhibition and its release by Rho*GTP*. EMBO J, 2005. **24**(23): p. 4176-87.
119. Barkó, S., et al., *Characterization of the biochemical properties and biological function of the formin homology domains of Drosophila DAAM*. J Biol Chem, 2010. **285**(17): p. 13154-69.
120. Földi, I., et al., *Molecular Dissection of DAAM Function during Axon Growth in Drosophila Embryonic Neurons*. Cells, 2022. **11**(9).
121. Nag, S., et al., *Gelsolin: the tail of a molecular gymnast*. Cytoskeleton (Hoboken), 2013. **70**(7): p. 360-84.
122. Ghoshdastider, U., et al., *The expanding superfamily of gelsolin homology domain proteins*. Cytoskeleton (Hoboken), 2013. **70**(11): p. 775-95.
123. Li, G.H., et al., *Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases*. Med Res Rev, 2012. **32**(5): p. 999-1025.
124. Feldt, J., et al., *Structure, regulation and related diseases of the actin-binding protein gelsolin*. Expert Rev Mol Med, 2019. **20**: p. e7.
125. Nag, S., et al., *Ca²⁺ binding by domain 2 plays a critical role in the activation and stabilization of gelsolin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(33): p. 13713-8.
126. Strudwick, X.L. and A.J. Cowin, *Multifunctional Roles of the Actin-Binding Protein Flightless I in Inflammation, Cancer and Wound Healing*. Front Cell Dev Biol, 2020. **8**: p. 603508.
127. Kobe, B. and A.V. Kajava, *The leucine-rich repeat as a protein recognition motif*. Curr Opin Struct Biol, 2001. **11**(6): p. 725-32.
128. Campbell, H.D., et al., *The Drosophila melanogaster flightless-I gene involved in gastrulation and muscle degeneration encodes gelsolin-like and leucine-rich repeat domains and is conserved in Caenorhabditis elegans and humans*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(23): p. 11386-90.
129. Campbell, H.D., et al., *Fliih, a gelsolin-related cytoskeletal regulator essential for early mammalian embryonic development*. Mol Cell Biol, 2002. **22**(10): p. 3518-26.
130. Davy, D.A., et al., *The flightless I protein localizes to actin-based structures during embryonic development*. Immunol Cell Biol, 2000. **78**(4): p. 423-9.
131. Kopecki, Z. and A.J. Cowin, *Flightless I: an actin-remodelling protein and an important negative regulator of wound repair*. Int J Biochem Cell Biol, 2008. **40**(8): p. 1415-9.
132. Kopecki, Z., et al., *Overexpression of the Flii gene increases dermal-epidermal blistering in an autoimmune ColVII mouse model of epidermolysis bullosa acquisita*. J Pathol, 2011. **225**(3): p. 401-13.
133. Kuwabara, Y., et al., *A human FLII gene variant alters sarcomeric actin thin filament length and predisposes to cardiomyopathy*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023. **120**(19): p. e2213696120.

134. Chen, K.S., et al., *The human homologue of the Drosophila melanogaster flightless-I gene (fliI) maps within the Smith-Magenis microdeletion critical region in 17p11.2*. Am J Hum Genet, 1995. **56**(1): p. 175-82.
135. Csábi, G. and T. Tényi, *[Behavioral phenotypes and cognitive characteristics in mental retardation]*. Neuropsychopharmacol Hung, 2006. **8**(3): p. 127-42.
136. Mohammad, I., et al., *Flightless I is a focal adhesion-associated actin-capping protein that regulates cell migration*. FASEB J, 2012. **26**(8): p. 3260-72.
137. Arora, P.D., et al., *Flightless I interacts with NMMIIA to promote cell extension formation, which enables collagen remodeling*. Mol Biol Cell, 2015. **26**(12): p. 2279-97.
138. He, J.P., et al., *Flightless-I Blocks p62-Mediated Recognition of LC3 to Impede Selective Autophagy and Promote Breast Cancer Progression*. Cancer Res, 2018. **78**(17): p. 4853-4864.
139. Pintér, R., et al., *The activities of the gelsolin homology domains of Flightless-I in actin dynamics*. Front Mol Biosci, 2020. **7**: p. 575077.
140. Higashi, T., et al., *Flightless-I (Fli-I) regulates the actin assembly activity of diaphanous-related formins (DRFs) Daam1 and mDia1 in cooperation with active Rho GTPase*. J Biol Chem, 2010. **285**(21): p. 16231-8.
141. Kouyama, T. and K. Mihashi, *Fluorimetry study of N-(1-pyrenyl)iodoacetamide-labelled F-actin. Local structural change of actin protomer both on polymerization and on binding of heavy meromyosin*. Eur J Biochem, 1981. **114**(1): p. 33-8.
142. Cooper, J.A., S.B. Walker, and T.D. Pollard, *Pyrene actin: documentation of the validity of a sensitive assay for actin polymerization*. J Muscle Res Cell Motil, 1983. **4**(2): p. 253-62.
143. Shimada, A., et al., *The core FH2 domain of diaphanous-related formins is an elongated actin binding protein that inhibits polymerization*. Mol Cell, 2004. **13**(4): p. 511-22.
144. Bugyi, B., *Forminfehérjék: aktinösszeszerelő molekuláris gépezetek*. Magyar Tudomány, 2016. **177**(1): p. 4.
145. Bugyi, B., et al., *Fénymikroszkópiák a sejtszintű fehérjekutatásban*, in *Ezerarcú fehérjék*, L. Buday, L. Nyitrai, and A. Perczel, Editors. 2018: Semmelweis Kiadó.
146. Bugyi, B., D. Didry, and M.F. Carlier, *How tropomyosin regulates lamellipodial actin-based motility: a combined biochemical and reconstituted motility approach*. EMBO J, 2010. **29**(1): p. 14-26.
147. Farkas, D., et al., *Peripheral thickening of the sarcomeres and pointed end elongation of the thin filaments are both promoted by SALS and its formin interaction partners*. submitted manuscript; PLOS Genetics, 2023.