

dc_840_14

**MTA Doktori Értekezés Összefoglalója
(Tézisek)**

Az autofágia szerepe és szabályozása

Juhász Gábor

Budapest

2014/2015

BEVEZETÉS

Minden sejt folyamatosan megújul. A biológiai makromolekulák többsége állandó lebomlási és újraképződési ciklusokban vesz részt (kicserélődés, azaz turnover), így az időről időre károsodást szenvedő, funkcióképtelenné váló molekulák helyére mindig megfelelően működő új RNS, fehérje, lipid stb. molekula lép. Ennek köszönhető, hogy a sejtek és szervezetek képesek megőrizni egyfajta belső állandóságot, azaz homeosztázist. Ez a folyamatos megújulás eukarióta sejtek esetén a sejtorganellumok szintjén is tetten érhető, hiszen nagyon fontos például a hibás, szétkapcsolt elektrontranszport lánc miatt reaktív oxigén gyököket termelő mitokondriumok eltávolítása. Mai tudásunk szerint a sejtorganellumok lebontását csak önméztés, azaz autofágia révén lehet biztosítani. Dolgozatomban csak az autofágia fő útvonalát, a makroautofágiát tárgyalom, és az egyszerűség kedvéért a továbbiakban ezt az utat illetem autofágia névvel. Ennek során a citoplazmában megjelenik egy membránciszterna, amelyet fagofórának (vagy más néven izoláló membránnak) nevezünk. A fagofór egyre növekedve bekeríti a citoplazma egy részletét és így kettős membránnal határolt autofagoszómát képez, ami késői endoszómával (például multivezikuláris testtel) egyesülhet, így egy amfiszómának nevezett átmeneti, pre-lizoszomális struktúra jön létre. Az autofagoszóma közvetlenül lizoszómával is egyesülhet bizonyos fajokban, például élesztőben (esetében a lizoszomális rendszernek megfelelő sejtsejtszervecske a vakuólum). Az autofág folyamatok végeredményeképpen képződő autolizoszómába szállított anyagot (szállítmány, cargo) savas hidrolázok bontják le. Ezt követi a bomlástermékek - például fehérjék esetén az aminosavak - kijutása az emésztő lizoszómából, melyek a citoplazmában újrahasznosításra kerülnek bioszintetikus vagy energiatermelő folyamatokban (**Juhász 2006 PLOS Biol**).

Az autofágia kutatásának első 35-40 éve jórészt leíró jellegű közleményekből áll, mivel a folyamatban szereplő géntermékek mibenlétét ebben az időszakban még homály fedte. Az 1990-es években élesztőben felfedezett, autofágiához szükséges gének többségét *Atg* (autophagy-related) névvel és egy számmal illetik. Az egyes *Atg* génekről átíródó fehérjék kölcsönhatásai alapján több fehérjekomplexet, működési egységet különíthetünk el:

- A. *Atg1* (emlősökben ULK1/2 [uncoordinated 51-like kinase 1]) protein kináz komplex
- B. hármastípusú (class III) foszfatidilinozitol 3-kináz (PI3K), azaz lipid kináz komplex (*Vps34* kináz komplexnek is nevezik a katalitikus alegység neve alapján)
- C. lipid kináz effektorok, melyek foszfatidilinozitol 3-foszfátot (PI3P) kötnek (pl. *Atg18*), és kötőpartnereik
- D. *Atg9*, az egyetlen transzmembrán fehérje az *Atg* fehérjék között
- E. ubikvitin-szerű konjugációs rendszerek (az itt szereplő *Atg8* és *Atg12* fehérjék térszerkezete igen hasonló az ubikvitinéhez), melyek működésének eredményeképpen az *Atg8* C-terminális glicinje kovalensen kapcsolódik foszfatidiletanolamin lipid molekulához, és így membránkötött lesz (érdemes itt megjegyezni, hogy a sejteket mikroszkópban vizsgálva az *Atg8* és homológjainak pöttyszerű, autofagoszomális eloszlását, valamint western blot kísérletekben a lipidált *Atg8* szintjét használják leggyakrabban autofág vizsgálatokhoz)

Ezek az élesztő genetikai kutatások mérföldkönek tekinthetők az autofágia területén, mert lehetővé tették, hogy a modern molekuláris biológia eszköztárát alkalmazó mechanisztikus, azaz ok-okozati viszonyokat feltáró kutatásokat végezzünk eukarióta élőlényekben. Az autofágia kutatás forradalmát kiválóan érzékelteti a témával kapcsolatos publikációk évenkénti számának alakulása: 1999-ben 80 cikk jelent meg, míg 2013-ban 3689, valamint hogy a 2005-ben indított *Autophagy* nevű szaklap 2012-es impakt faktora 12,042. A különféle modellállatok tanulmányozása és a genomléptékű asszociációs vizsgálatok rávilágítottak arra, hogy az autofágia hibája sokféle emberi betegséggel is kapcsolatba hozható. Legősibb feladata az lehet, hogy segítse a tápanyaghiányos időszakok (éhezés) átvészelését. Az autofágia képes lehet megvédeni a sejteket - és ezáltal a szervezetet is - a különféle neurodegenerációs betegségektől (pl. Parkinson-kór, Huntington-kór), bakteriális és virális fertőzésektől, a gyulladással járó betegségektől, a rák kialakulásától, a lizoszomális raktározási betegségektől, az elhízás, a cukorbetegség, a vérbetegségek zavarai és az öregedés miatt fellépő károsodásoktól (**Mulakkal 2014 Biomed Res Int**). Összeségében elmondható, hogy az autofág aktivitás terápiai célú módosítása széleskörben alkalmazott gyógymódokhoz vezethet a jövőben, így reményeim szerint a 18 éve, tudományos diákkörös hallgatóként megkezdett - és azóta is folytatott - ezirányú vizsgálataim orvosi biológiai szempontból is hasznosnak bizonyulnak majd.

Az autofág lebontás a legtöbb eukarióta sejtben folyamatosan zajlik (alapszintű, azaz bazális autofágia), bár ennek a szintje sejttípusonként változik. Rendszerint a gyorsan növekvő és osztódó sejtekre alacsonyabb autofág aktivitás jellemző, míg a nyugvó sejtek gyakran aktívabbak ilyen szempontból. Ez - legalábbis részben - annak köszönhető, hogy például az IGF (insulin-like growth factor) növekedési faktor az első osztályú PI3K/protein kináz B útvonalon keresztül gátolja az autofágiát. A sejtnövekedés és az autofágia talán legfontosabb központi szabályozója a TOR (target of rapamycin) fehérje, mely egy szerin/treonin kináz. A növekedési faktorok, a megfelelő tápanyagellátottság (aminosavak, glukóz, ATP sejtben belüli szintje) és elegendő oxigén jelenlétében legmagasabb a TOR aktivitása. Ilyenkor fokozza leginkább a sejtnövekedést és a transzlációs aktivitást (például a riboszomális S6 kináz foszforilációja révén). Mára már jól ismert az is, hogy a TOR az Atg1/ULK1 kinázt közvetlenül foszforilálva gátolja az autofág indukciót (**Chang 2009 Biochem Soc Trans**).

A *Drosophila* egy több mint egy évszázada bevált és ma is széles körben alkalmazott modellállat, kutatásainkat főként ezen végeztük. Legfőbb erénye, hogy a genetikai vizsgálómódszerek állatok körében talán legszélesebb tárháza áll rendelkezésünkre, melyek lehetővé teszik, hogy mutáns, RNS interferencia (RNSi) vagy túltermeltetési vizsgálatokat végezzünk. Különösen fontos, hogy a funkcióvesztési és funkciónyerési kísérletek térben és időben kontrollált módon végezhetőek, tehát gyakorlatilag bármikor bármely szövetben vagy sejtben lehetséges célzott génmanipulációs változtatásokat eszközölni. A gyümölcsleány testfelépítése is meglepő hasonlóságokat mutat az emberével. Agyát százezer idegsejt - és ezek bonyolult hálózatokba szerveződő kapcsolatrendszere - alkotja, melyek a létfenntartáshoz szükséges funkciók mellett irányítják például a hím muslicák udvarlási táncát, az alvás-ébredés ciklusát vagy az emlékezést. A legyek vesesejtjeiben is található

ultraszűrő membrán, melynek molekuláris felépítése szinte megegyezik az emberi podociták nyúlványai között elhelyezkedő, hasonló szerepű résmembránnal. Végül, de nem utolsósorban, a kifejezett legyek bélhámja az emberéhez hasonlóan folyamatosan megújul, melyet a bél őssejtek megfelelő ütemű, toxinok vagy fertőzések hatására felgyorsuló osztódása és differenciálódása biztosít. A fenti előnyöknek és hasonlóságoknak köszönhetően a *Drosophila* genetikai analízise révén már számos esetben betekintést nyertünk emberi szempontból igen fontos élettani és patológiás folyamatok molekuláris mechanizmusába.

CÉLKITŰZÉSEK

Pályafutásom során céloom mindvégig az autofágia molekuláris mechanizmusának és szerepének minél alaposabb felderítése volt egy népszerű gerinctelen modelállat, a *Drosophila melanogaster* genetikai, molekuláris, sejt- és fejlődésbiológiai módszereken alapuló vizsgálatával. Az ez irányban tett erőfeszítéseim során eddig első vagy utolsó szerzőként publikált cikkek fő célkitűzéseit az alábbiakban foglalom össze:

1. Az autofág géntermékek szerepének és transzkripciójának vizsgálata az autofág indukció során *Drosophila*-ban
2. Az autofágia szerepének vizsgálata az ubikvitinált fehérjék és a p62 lebontásában, valamint az állatok mozgásképességében és élethosszában
3. A Myc transzkripciós faktor és az autofágia viszonyának vizsgálata *Drosophila*-ban
4. Az autofagoszóma-lizoszóma fúzióban szereplő SNARE fehérjék és a pányvázó komplex azonosítása és vizsgálata *Drosophila*-ban
5. Annak elemzése, hogy a lizoszómális lebontás hibája hogyan hat a TOR kináz aktivitásán keresztül az autofagoszómák kialakulására

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Rekombináns DNS technikák; *Drosophila* genetika és kezelések; Fluoreszcens mikroszkópia; Indirekt immunfluoreszcencia; TUNEL esszé; Elektronmikroszkópia; Immun-arany jelölés; Ellenanyag termeltetés; Rekombináns fehérjék előállítása; Western blot; Sejttenyésztés; Immunprecipitáció; Génexpressziós vizsgálatok; Statisztikai kiértékelés; Publikált ábrák megszerkesztése.

EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Doktori értekezésemet az általam posztdoktori kutatásaim során publikált elsőszerzős cikkeim egy részére, valamint a kutatócsoport-vezetőként utolsó szerzőként jegyzett cikkeim egy részére alapoztam. Elsőszerzős publikációimban a kísérletek döntő részét én magam terveztem meg és hajtottam végre, és ezeket a cikkeimet egyetlen kivétellel (Vps34) teljes egészében én írtam. Laborvezetőként én irányítottam és finanszíroztam a munkatársaim munkáját azokban a cikkekben ahol utolsó szerzőként szerepelek, és mindegyiket én magam írtam. A kutatócsoportom által kivitelezett munka önállóságát mutatja, hogy szenior szerzős kísérletes cikkeimben csak egy alkalommal szerepel egy külföldi szerző, és rendszerint saját csoportom tagjai végezték az összes kísérletet.

Az ezekre a cikkekre alapuló leglényegesebb eredményeinket röviden összefoglalva kimutattuk, hogy:

1. Az autofagoszómák kialakulását az autofág géntermékek hierarchikus hálózata kontrollálja *Drosophila*-ban, melyek transzkripciója fokozódik autofág indukció során. Ezt az állítást azokra a megfigyeléseinkre alapozom, miszerint: I. az Atg1 protein kináz komplexhez tartozó FIP200/Atg17 és az Atg9 az ubikvitinszerű protein konjugációs rendszerektől korábban (upstream) hatnak, *Atg7* és *Atg8a* mutánsokban a p62 aggregátumokon felhalmozódnak, amihez Atg9 esetén a Vps34 lipid kináz és effektora, az Atg18a is szükségesek (Nagy 2014 Autophagy; Nagy 2014 FEBS Lett). II. a Vps34 lipid kináz komplex az ESCRT fehérjéktől eltérően hat autofágia során, és autofagoszóma kialakulásban játszott szerepe független az endocitotikus funkciójától (Juhász 2008 J Cell Biol). III. éhezéskor az *Atg* gének többségéről átíródó mRNS-ek szintje megnő (Erdi 2012 Autophagy). IV. a Foxo transzkripciós faktor szükséges a megfelelő autofág válaszhoz (Juhász 2007 Cell Death Differ).

2. Az autofágia szükséges az ubikvitinált fehérjéket és p62-t tartalmazó aggregátumok lebontásához, és hibája mozgásképtelenséget és rövid élethosszt okoz *Drosophila*-ban. Ezt az állítást azokra a megfigyeléseinkre alapozom, miszerint: I. *Atg7* null mutánsok neuronjaiban ubikvitinált fehérjéket tartalmazó aggregátumok halmozódnak fel, ami feltehetően kiváltja az állatokban látott neurodegenerációt és ennek következtében mozgásképtelenséget és megrövidült élethosszt eredményez (Juhász 2007 Genes Dev). II. az *Atg7* és további központi *Atg* gének funkcióvesztése az ubikvitinált fehérjék aggregációját és lebontását biztosító szelektív autofág szállítmány, a p62 akkumulációjához vezet (Pircs 2012 PLOS One). III. az autofagoszómális SNARE fehérje, a Syntaxin 17 hiánya szintén p62 felhalmozódást, neuromuszkuláris problémákat és megrövidült élethosszt eredményez, ámbar ebben az esetben a megfigyelt fenotípusokat nem a neuronok tömeges pusztulása okozza (Takats 2013 J Cell Biol).

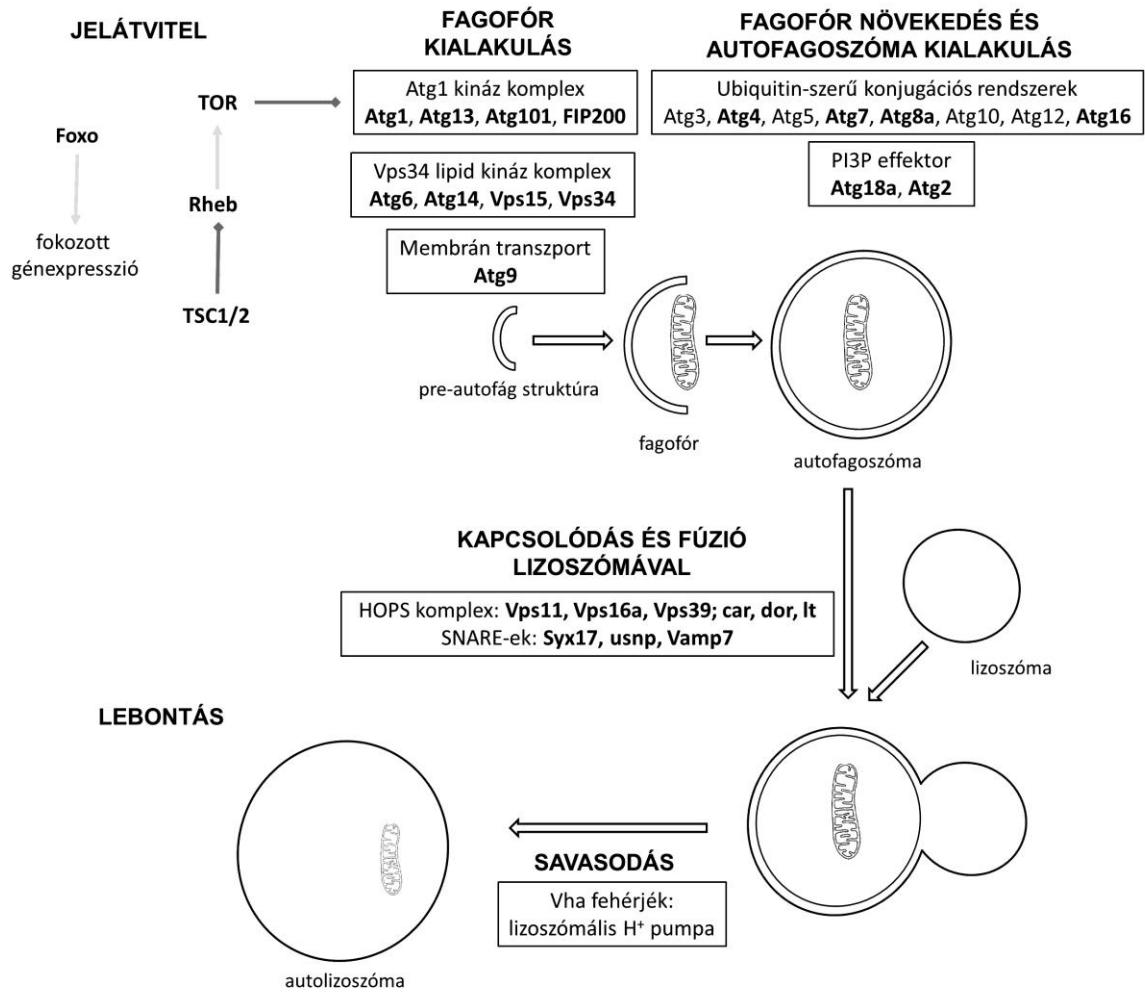
3. Az ER stressz-indukált autofágia szükséges a Myc túltermeltetés által fokozott sejtnövekedéshez *Drosophila*-ban. Ezt az állítást azokra a megfigyeléseinkre alapozom, miszerint: I. a Myc transzkripciós faktor hiányában elmarad a megfelelő autofág válasz (Nagy 2013 PLOS Genetics). II. a Myc túltermeltetése az ER stressz jelátvitel PERK útvonalának

aktivációja révén autofágiát indukál (Nagy 2013 PLOS Genetics). III. a PERK jelátvitel vagy az autofágia gátlása megakadályozza a Myc-indukált túlnövekedést (Nagy 2013 PLOS Genetics).

4. Az autofagoszóma-lizoszóma fúzióban egy Syntaxin 17-tartalmú SNARE komplex és a HOPS pányvázó komplex vesznek részt. Ezt az állítást azokra a megfigyeléseinkre alapozom, miszerint: I. bizonyítottuk, hogy a Syntaxin 17, usnp/SNAP-29 és Vamp7 fehérjék által alkotott SNARE komplex szükséges az autofagoszómák késői endoszómával vagy lizoszómával történő fúziójához (Takats 2013 J Cell Biol). II. kimutattuk, hogy a HOPS pányvázó komplex mind a hat alegysége szükséges az autofagoszómák késői endoszómával vagy lizoszómával történő fúziójához, feltehetően a Syntaxin 17 kötése révén (Takats 2014 Mol Biol Cell). III. bemutattuk, hogy a HOPS-Syntaxin 17 kölcsönhatás autofágiára specifikus, mivel az endocitotikus és lizoszóma biogenezis transzportfolyamatokhoz a HOPS-szal ellentétben a Syntaxin 17 nem szükséges (Takats 2014 Mol Biol Cell).

5. A lizosómális lebontás hibájakor lecsökkenő TOR aktivitás miatt több autofagoszóma alakul ki. Ezt az állítást arra alapozom, miszerint: I. az autofág flux vizsgálatok során rutinszerűen használt lizosómális lebontást gátló szerek csökkentik a TOR aktivitást, ami az autofagoszómák kialakulását serkentheti (Juhász 2012 Autophagy). II. a HOPS komplex hibája a TOR aktivitásának csökkenése miatt megnöveli az autofagoszóma kialakulás mértékét, feltehetően azért, mert a *Syntaxin 17* deléciójával ellentétben nemcsak az autofagoszóma-lizoszóma fúziót, hanem az összes többi lizosómába irányuló transzportutat is megzavarja (Hegedus 2013 Autophagy; Takats 2013 J Cell Biol; Takats 2014 Mol Biol Cell; Takats 2015 Autophagy).

Kutatásainknak úttörő szerepe volt az 1. ábrán bemutatott molekuláris mechanizmusok *Drosophila*-ban végzett feltárásában. Az ábrán félkövér betűtípussal kiemeltem azokat a géntermékeket, amelyek funkcionális vizsgálatáról fő (első vagy utolsó) szerzőként kutatási cikket közöltem.



1. ábra. Az autofágiát szabályozó molekuláris mechanizmusok sematikus illusztrációja *Drosophila* példáján. Félkövér betűtípussal emeltem ki azokat a géntermékeket, amelyek funkcionális analíziséről első vagy utolsó szerzőként cikket közöltem a PhD fokozatom megszerzése óta. A Foxo transzkripciós faktor szükséges az éhezés-indukálta autofágiához. A TSC1/2 (Tuberous Sclerosis Complex 1/2) komplex a Rheb gátlásával inaktíválja a TOR kinázt. A TOR az Atg1-et közvetlenül foszforilálva akadályozza meg az autofágia kezdeti, iniciációs lépését. A fagofór kialakulásához a Vps34 lipid kináz komplex és az Atg9 transzmembrán fehérje is szükséges. A fagofór növekedését és autofagoszómává záródását lipid kináz effektorok és ubikvitin-szerű konjugációs rendszerek segítik elő. Az autofagoszóma lizoszómával (vagy először késői endoszómával) egyesül, melyhez szükség van a HOPS pányvázó komplexre és a Syntaxin 17 (Syx17), usnp (SNAP-29) és Vamp7 SNARE fehérjékre. Az így létrejött autolizoszómában zajlik az odaszállított anyagok lebontása. Ebben a folyamatban savas hidrolázok és a működésükhöz megfelelő pH-t biztosító, Vha fehérje a legyesegekből álló proton pumpa játszanak főszerepet.

KÖZLEMÉNY ADATOK

A dolgozat alapjául szolgáló, PhD óta 2014. májusáig publikált, lektorált folyóiratcikkek

Cikkek száma: 27 (ebből 9 társszerzős, 6 elsőszerzős, 1 egyedüli szerzős, 11 utolsó szerzős [amiből egy megosztott utolsó szerzős])

Impakt faktoraik összege: 205.5

A nevem melletti * jel azokat a publikációkat jelzi, ahol levelező szerzőként szerepelek.

Rusten TE, Lindmo K, Juhasz G, Sass M, Seglen PO, Brech A, Stenmark H
Programmed autophagy in the Drosophila fat body is induced by ecdysone through regulation of the PI3K pathway
DEVELOPMENTAL CELL 7: pp. 179-192. (2004)
IF: 15.434

*Juhasz G, Sass M
Hid can induce, but is not required for autophagy in polyploid larval Drosophila tissues
EUROPEAN JOURNAL OF CELL BIOLOGY 84: pp. 491-502. (2005)
IF: 2.195

Akdemir F, Farkas R, Chen P, Juhasz G, Medvedova L, Sass M, Wang L, Wang XD, Chittaranjan S, Gorski SM, Rodriguez A, Abrams JM
Autophagy occurs upstream or parallel to the apoptosome during histolytic cell death
DEVELOPMENT 133:(8) pp. 1457-1465. (2006)
IF: 7.764

*Juhasz G, Neufeld TP
Autophagy: A Forty-year Search For a Missing Membrane Source
PLOS BIOLOGY 4:(2) pp. 161-164. (2006)
IF: 14.101

Juhasz G, Erdi B, Sass M, Neufeld TP
Atg7-dependent autophagy promotes neuronal health, stress tolerance, and longevity but is dispensable for metamorphosis in Drosophila.
GENES & DEVELOPMENT 21:(23) pp. 3061-3066. (2007)
IF: 14.795

*Juhasz G, Puskas LG, Komonyi O, Erdi B, Maroy P, Neufeld TP, Sass M
Gene expression profiling identifies FKBP39 as an inhibitor of autophagy in larval Drosophila fat body
CELL DEATH AND DIFFERENTIATION 14:(6) pp. 1181-1190. (2007)
IF: 8.254

Scott RC, Juhasz G, Neufeld TP
Direct induction of autophagy by Atg1 inhibits cell growth and induces apoptotic cell death
CURRENT BIOLOGY 17: pp. 1-11. (2007)
IF: 10.539

Juhasz G, Neufeld TP

Experimental control and characterization of autophagy in *Drosophila*
METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY 445: pp. 125-133. (2008)
Autophagosome and Phagosome. (ISBN 978-1-58829-853-9)

Juhasz G, Hill JH, Yan Y, Sass M, Baehrecke EH, Backer JM, Neufeld TP

The class III PI(3)K Vps34 promotes autophagy and endocytosis but not TOR signaling in *Drosophila*.

JOURNAL OF CELL BIOLOGY 181:(4) pp. 655-666. (2008)

IF: 9.120

Lippai M, Csikos G, Maroy P, Lukacsovich T, Juhasz G, Sass M

SNF4Agamma, the *Drosophila* AMPK gamma subunit is required for regulation of developmental and stress-induced autophagy.

AUTOPHAGY 4:(4) pp. 476-486. (2008)

IF: 5.479

Chang YY, Juhasz G, Goraksha-Hicks P, Arsham AM, Mallin DR, Muller LK, Neufeld TP

Nutrient-dependent regulation of autophagy through the target of rapamycin pathway

BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS 37:(1) pp. 232-236. (2009)

IF: 3.378

Csikós G, Lippai M, Lukácsovich T, Juhász G, Henn L, Erdélyi M, Maróy P, Sass M

A novel role for the *Drosophila* epsin (lqf): involvement in autophagy

AUTOPHAGY 5:(5) pp. 636-648. (2009)

IF: 6.829

*Juhasz G

Interpretation of bafilomycin, pH neutralizing or protease inhibitor treatments in autophagic flux experiments: Novel considerations

AUTOPHAGY 8:(12) pp. 1875-1876. (2012)

IF: 12.042

Erdi B, Nagy P, Zvara A, Varga A, Piracs K, Menesi D, Puskas LG, *Juhasz G

Loss of the starvation-induced gene Rack1 leads to glycogen deficiency and impaired autophagic responses in *Drosophila*

AUTOPHAGY 8:(7) pp. 1124-1135. (2012)

IF: 12.042

Piracs K, Nagy P, Varga A, Venkei Z, Erdi B, Hegedus K, *Juhasz G

Advantages and Limitations of Different p62-Based Assays for Estimating Autophagic Activity in *Drosophila*

PLOS ONE 7:(8) Paper e44214. 11 p. (2012)

IF: 3.730

[1269 szerző], Klionsky DJ, Abdalla FC, Bánhegyi G, Fésüs L, Juhász G, Kovács AL, Lõw P, Sass M, Takács-Vellai K, Vellai T, Zuckerbraun B

Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy

AUTOPHAGY 8:(4) pp. 445-544. (2012)

IF: 12.042

Low P, Varga A, Piracs K, Nagy P, Szatmari Z, Sass M, *Juhasz G
Impaired proteasomal degradation enhances autophagy via hypoxia signaling in *Drosophila*.
BMC CELL BIOLOGY 14:(1) Paper 29. (2013)

IF: 2.808

Nagy P, Varga A, Piracs K, Hegedus K, *Juhasz G
Myc-Driven Overgrowth Requires Unfolded Protein Response-Mediated Induction of
Autophagy and Antioxidant Responses in *Drosophila melanogaster*.

PLOS GENETICS 9:(8) p. e1003664. (2013)

IF: 8.517

Takats S, Nagy P, Varga A, Piracs K, Karpati M, Varga K, Kovacs AL, Hegedus K, *Juhasz G
Autophagosomal Syntaxin17-dependent lysosomal degradation maintains neuronal function
in *Drosophila*.

JOURNAL OF CELL BIOLOGY 201:(4) pp. 531-539. (2013)

IF: 10.822

Hegedus K, Takats S, Kovacs AL, *Juhasz G

Evolutionarily conserved role and physiological relevance of a STX17/Syx17 (syntaxin 17)-
containing SNARE complex in autophagosome fusion with endosomes and lysosomes.

AUTOPHAGY 9:(10) pp. 1642-1646. (2013)

IF: 12.042

Eisenberg T, Schroeder S, Andryushkova A, Pendl T, Kuttner V, Bhukel A, Marino G,
Pietrocola F, Harger A, Zimmermann A, Moustafa T, Sprenger A, Jany E, Buttner S,
Carmona-Gutierrez D, Ruckenstein C, Ring J, Reichelt W, Schimmel K, Leeb T, Moser C,
Schatz S, Kamolz LP, Magnes C, Sinner F, Sedej S, Frohlich KU, Juhasz G, Pieber TR,
Dengjel J, Sigrist SJ, Kroemer G, Madeo F

Nucleocytosolic depletion of the energy metabolite acetyl-coenzyme a stimulates autophagy
and prolongs lifespan.

CELL METABOLISM 19:(3) pp. 431-444. (2014)

IF: 14.619

Hegedus K, Nagy P, Gaspari Z, *Juhasz G

The Putative HORMA Domain Protein Atg101 Dimerizes and Is Required for Starvation-
Induced and Selective Autophagy in *Drosophila*

BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL 2014: Paper 470482. 13 p. (2014)

IF: 2.880

Nagy P, Karpati M, Varga A, Piracs K, Venkei Z, Takats S, Varga K, Erdi B, Hegedus K,
*Juhasz G

Atg17/FIP200 localizes to perilyosomal Ref(2)P aggregates and promotes autophagy by
activation of Atg1 in *Drosophila*

AUTOPHAGY 10:(3) pp. 453-467. (2014)

IF: 12.042

Nagy P, Hegedus K, Piracs K, Varga A, *Juhasz G

Different effects of Atg2 and Atg18 mutations on Atg8a and Atg9 trafficking during
starvation in *Drosophila*.

FEBS LETTERS 588: pp. 408-413. (2014)

IF: 3.582

Szatmari Z, Kis V, Lippai M, Hegedus K, Farago T, Lorincz P, Tanaka T, Juhasz G, Sass M
Rab11 facilitates crosstalk between autophagy and endosomal pathway through regulation of
Hook localization.

MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL 25:(4) pp. 522-531. (2014)
IF: 4.803

Mulakkal N, Nagy P, Takats S, Tusco R, *Juhasz G, Nezis IP (társ-szenior szerzős
publikáció)

Autophagy in Drosophila: from historical studies to current knowledge
BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL 2014: Paper 273473. 24 p. (2014)
IF: 2.880

Takats S, Piracs K, Nagy P, Varga A, Karpati M, Hegedus K, Kramer H, Kovacs AL, Sass M,
*Juhasz G

Interaction of the HOPS complex with Syntaxin 17 mediates autophagosome clearance in
Drosophila

MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL 25:(8) pp. 1338-1354. (2014)
IF: 4.803

A dolgozat alapjául szolgáló, PhD óta 2014. májusáig publikált, egyéb közlemények

*Folyóiratcikk: Hozzászólás, helyreigazítás (főszerkesztői meghívásra írt, főszerkesztő által
lektorált, nagy jelentőségűnek ítélt publikációhoz fűzött ön-kommentárok)*

Juhasz G, Neufeld TP

Drosophila Atg7: required for stress resistance, longevity and neuronal homeostasis, but not
for metamorphosis.

AUTOPHAGY 4:(3) pp. 357-358. (2008)

Takats S, *Juhasz G

A genetic model with specifically impaired autophagosome-lysosome fusion.

AUTOPHAGY 9:(8) pp. 1251-1252. (2013)

Felsőoktatási tankönyv

Juhasz G, Kovács AL, László L, Lőw P

Lőw P (szerk.)

Az önmésztesítés, sejtpusztulás és megújulás molekuláris sejtbiológiája

Budapest: ELTE TTK, 2013.

<http://elte.prompt.hu/sites/default/files/tananyagok/onemesztes/index.html>

<http://elte.prompt.hu/sites/default/files/tananyagok/onemesztes/book.pdf>

Personalia, alkalmi megemlékezés

Juhasz G, Puertollano R, Shimizu S, Vaccaro MI

Autophagy researchers

AUTOPHAGY 9:(6) pp. 815-818. (2013)

Tudományometriai adatok

Az MTMT adatbázis 2014. május 13-i zárásakor aktuális publikációs adataim:

Juhász Gábor tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
VIII. Biológiai Tudományok Osztálya (2014.06.02.)

Közlemény típusok	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk	33	---	---	---
teljes cikk ² , nemzetközi folyóiratban	---	31	1081	1235
teljes cikk, hazai idegen nyelvű folyóiratban	---	1	1	3
teljes cikk, magyar nyelvű folyóiratban	---	0	0	0
teljes cikk, rövid közlemény	---	0	0	0
Sokszerzős és/vagy csoportos szerzőségű cikk, szerzőként	---	1	99	322
II. Könyvek	1	---	---	---
a) Szakkönyv, tankönyv, szerzőként	1	---	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, idegen nyelvű	---	0	0	0
Szakkönyv, kézikönyv, magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	1	0	0
b) Szakkönyv, szerkesztőként	0	---	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, idegen nyelvű	---	0	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvfejezet	0	---	---	---
Könyvfejezet, idegen nyelvű	---	0	0	0
Könyvfejezet, magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	0	---	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	34	---	1181	1560
V. Egyéb tudományos	3	---	---	---
Egyéb tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	1	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	2	13	13
VI. Absztrakt	3	---	0	0
Összesített impakt faktor	241,2	---	---	---
Idézettség száma ¹	---	---	1194	1573
Hirsch index ¹	13	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma (az összes %-ban)	9 (27,27%)
Utolsó szerzős tudományos cikkek száma (az összes %-ban)	11 (33,33%)
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktorai	142,1
Hivatkozások nemzetközi adatbázisokban (WOS és/vagy Scopus), azonosítóval jelölve ⁴	1427
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2004 -) tudományos folyóiratcikkek összegzett impakt faktora és száma (zárójelben)	221,9 (30)
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2004 -) tudományos folyóiratcikkek összegzett impakt faktora az összes %-ban	91,99%
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	0
Az utolsó 10 év (2004-2014) tudományos teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	31
impakt faktor összege	237,3
független hivatkozások száma	1119
Folyóiratcikkek, 15-nél több szerzővel	1

Az utolsó szerzős tudományos cikkeim számában, valamint az első és utolsó szerzős folyóiratcikkeim impakt faktoraiban megosztott senior szerzős összefoglaló jellegű publikációm (*BIOMED RES INT* 273473. 24 p. 2014, impakt faktor: 2,880) az MTMT nem vette figyelembe, mivel nem kezeli a megosztott szerzőséget.

A PhD fokozatom elnyerését követően, de ugyanabban az évben elfogadott és megjelent társszerzős cikkemet (*DEV CELL* 7: pp. 179-192. 2004, impakt faktor: 15,434) az MTMT nem vette figyelembe a PhD utáni tudományos folyóiratcikkeim összegzett impakt faktoránál és számánál, mivel a program csak a 2004 utáni publikációk alapján számol.