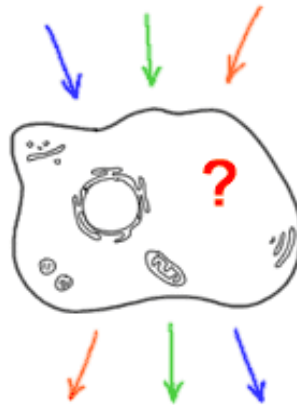


MTA Doktori Pályázat

TÉZISFÜZET

**Fehérje kináz alapú jelátviteli komplexek: szerkezet, funkció és evolúció**

dr Reményi Attila



Budapest, 2015

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az MTA doktori cím elnyerésére benyújtott értekezésemben vizsgáltam, hogy fehérje kináz alapú jelátviteli rendszerekben az egyes enzimek hogyan alakítanak ki specifikus fehérje-fehérje komplexeket, ezeknek milyen funkcionális jelentőségük van, s vajon ezek miképp változhattak az evolúció során. Mindehhez szükséges volt az atomi felbontású fehérje szerkezeti vizsgálatok, a sejtes szintű funkcionális és a rendszer biológiai szintű integráló megközelítések egységes keretbe foglalása. Kísérleteinket először ezért konkrétan az élesztő és humán mitogén-aktivált protein kinázokra (MAPK) épülő jelátviteli folyamatok mechaniztikájának a megértésére terveztük, amik aztán később kiegészültek más szerin/treonin kináz által szabályzott folyamatok vizsgálataival is. A fókuszban a kinázok fehérje-fehérje kölcsönhatásainak tanulmányozása állt. Itt bemutattuk, hogy rövid (10-15 aminosavas) lineáris kötőmotívumok specifikus módon képesek MAPK-okat kötni, s ezek nagy számban fordulnak elő a humán proteóm rendezetlen fehérjeszakaszaiban. Utóbbi miatt a konzervált struktúrájú MAPK-ok fehérje-fehérje kölcsönhatásai mechanisztikai értelemben könnyen, evolúciós értelemben pedig plasztikus módon változhatnak. Ez lehetővé teszi, hogy MAPK-ok a sejtes folyamatokat széles körben és specifikus módon szabályozzák foszforiláció révén. Munkánk rávilágít arra, hogy a MAPK-okon részletesen vizsgált fehérje-fehérje kölcsönhatási mechanizmusok elterjedtek lehetnek más fehérje kináz alapú jelátviteli rendszerekben is. Fehérje kinázok magasabb rendű komplexekbe való szerveződését feltáró eredményeink összességében megteremtették az elméleti keretét annak a munkának, mely során a jövőben új reagensek, hatóanyagok segítségével majd a fehérje kináz alapú jelátviteli hálózatok működésének specifikus módosítását tervezzük.

## 1. BEVEZETÉS

A sejteket folyamatosan bemenetek (ingerek) érik, amire jelátvitel révén kimeneteket (biológiai válaszokat) generálnak. Sok esetben a jel érzékelése a sejtmembránban elhelyezkedő receptorokhoz való kötődés után a sejtmagban valamilyen génexpressziós válaszhoz vezet. A sejtmembránban és sejtmagban zajló jelátviteli események között a kapcsolatot legtöbbször egy fehérje kinázoktól függő citoplazmatikus jelátviteli hálózat teremti meg. Hogyan működnek a fehérje kináz alapú hálózatok? Miért szerveződnek kaszkádokba? Miért osztoznak közös szabályzó elemeken? Mik a fizikai alapjai a komponensek közötti kölcsönhatási mintázatoknak? Utóbbiak az evolúció során hogyan változtak? Összességében: Mi az a molekuláris logika, ami mentén fehérje kináz alapú jelátviteli hálózatok felépülnek és specifikus módon működhetnek?

Értekezésemben azt a több mint tízéves kutatómunkát foglalom keretbe, mely a Kaliforniai Egyetemen eltöltött posztdoktorális, illetve a hazatérésem után itthon elkezdett önálló kutatásaim eredményeiből merít. Meggyőződésem, hogy az élő rendszerek komplex működése mögött egyszerű biokémiai törvényszerűségek rejlenek. Utóbbiak feltárásához azonban elengedhetetlen a modern biológia különböző vizsgálati szintjeit egyszerre kezelni képes kutatói tapasztalat. Akármilyen területen is dolgoztam, mindig arra törekedtem, hogy egy komplex biológiai rendszer vizsgálatakor a szerkezeti biokémikus végzettségemből fakadó, atomi szintű fehérje-tér szerkezetek feltárására irányuló érdeklődésem kiegészüljön magasabb (pl. sejtes, organizmus, evolúciós és rendszer biológiai) szintű vizsgálatokkal. Ezt a megközelítést sejtes jelátviteli területen először az élesztő gomba (*Saccharomyces cerevisiae*) MAPK jelpályáinak mechanisztikus vizsgálatára alkalmaztam.

2007-ben a Wellcome Trust támogatásával létrehoztam a Fehérje Kölcsönhatás Laboratóriumot az Eötvös Loránd Tudományegyetemen, majd 2014-től a munkát az MTA Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézetében folytattuk csoportommal az MTA Lendület Program támogatásával. Munkánk itt főleg a humán MAPK jelátviteli pályák működésére fókuszál. Az itt elért eredményeinket tettem az értekezésem gerincévé, amihez a korábbi élesztő MAPK jelátviteli pályákban szerepet játszó fehérjék tanulmányozása, illetve a néhány éve elkezdett, más fehérje kinázokra, például az AGC kinázok csoportjába tartozó NDR/LATS kinázokra kiterjesztett munkánk is szervesen kapcsolódik.

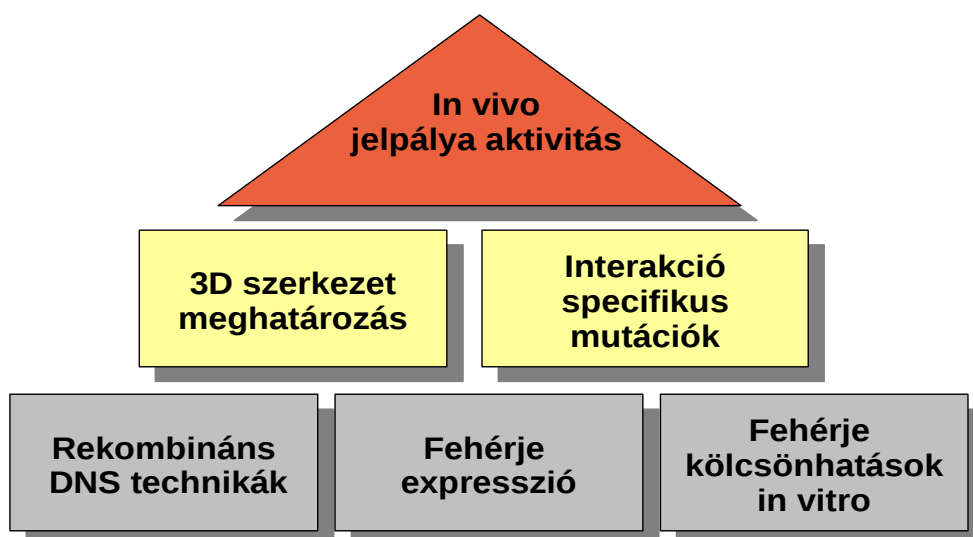
## 2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során az élesztő és humán MAPK jelátviteli mechanizmusokat vizsgáltuk. Célul tűztük ki, hogy kutatók több évtizedes munkája alapján összegyűlt funkcionális tudásnak megteremtsük a molekuláris mechanizmus szintű alapjait. Ezen belül az alábbi kérdéseket tettük fel:

- 1) Milyen mechanizmusok alapján éri el a Ste5 vázfehérje a *Saccharomyces Cerevisae* (élesztő) konjugációs jelpályájának megfelelő MAPK alapú szabályozását?
- 2) Mik a szerkezeti biokémiai alapjai a MAPK-ok és partner fehérjéik közötti bináris kapcsolatokat létrehozó rövid lineáris (dokkoló) motívumok specificitásának?
- 3) Hogyan lehet organizmusok MAPK kölcsönhatási mintázatait proteóm szinten feltárni?
- 4) Hogyan jönnek létre MAPK alapú magasabb rendű jelátviteli komplexek?
- 5) Mi a szerepe és szerkezeti alapja az AGC kinázok családjába tartozó élesztő Cbk1 kináz jelátvitelben megfigyelt dokkoló kölcsönhatásoknak?

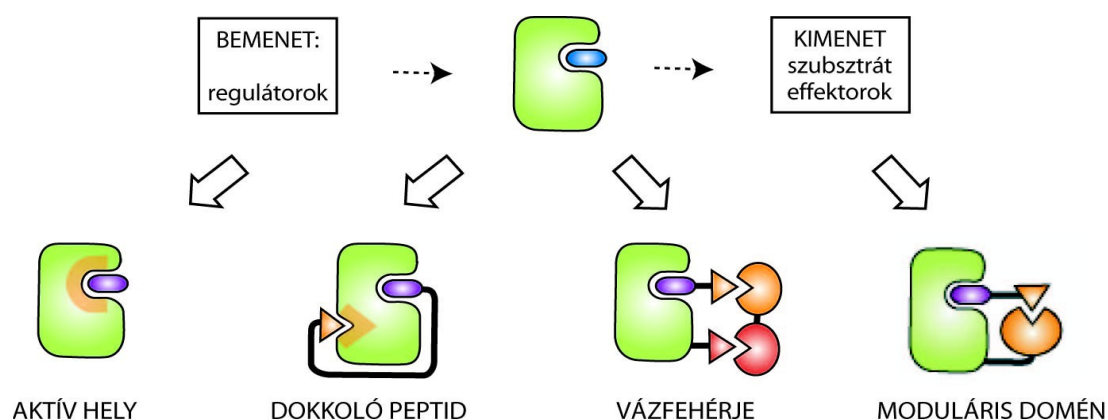
### 3. MÓDSZEREK

Az alkalmazott kísérletes megközelítéseinket a jelátviteli fehérje-fehérje kölcsönhatások biokémiai, szerkezeti és funkcionális analizésére a lenti ábra összegzi. Rekombináns módon, heterológ expresszióval előállított, tisztított fehérjék segítségével vizsgáltuk a fehérjék kölcsönhatásait, egymásra gyakorolt hatását *in vitro*, feltártuk a kölcsönhatásért felelős régiók/komplexek háromdimenziós atomi felbontású szerkezetét, majd célzott mutációk segítségével vizsgáltuk egy-egy fehérje-fehérje kölcsönhatás jelentőségét sejtes alapú esszéekben egy-egy jelátviteli folyamat kimenetelére.



## 4. EREDMÉNYEK

Számos fehérje kináizról már régóta ismert, hogy az aktív helytől független mechanizmusokon keresztül választja ki célfehérjéit; nevezetesen ún. dokkoló motívumokon, moduláris doméneken vagy vázfehérjékkel történő asszociációk révén. A legegyszerűbb esetben a foszforilálható aminosav körüli régió kötődik a kináz aktív helyéhez, és ennek a régióknak a térbeli szerkezete határozza meg a szubsztrát-specifitást. Dokkoló kölcsönhatások esetében a kináz aktív helyétől különálló felszíne (az ún. dokkoló hasadék) és a szubsztrát fehérjéből származó rövid „lineáris” régió (ún. dokkoló peptid) közötti kötődés biztosítja a kináz-szubsztrát funkcionális kapcsolat szelektivitását. Több esetben azonban a szubsztrát fehérje és az azt foszforiláló kináz csak egy harmadik fehérje (ún. vázfehérje) közreműködése révén lépnek interakcióba. Ebben az esetben a kináz-szubsztrát pár specifitása a vázfehérjével alkotott kölcsönhatásokban rejlik. Illetve lehetséges, hogy a fehérje kináz rendelkezik egy szubsztrát kötődést elősegítő extra moduláris doménnel is. (Az utóbbiak szerepét azonban külön nem tanulmányoztuk, mert ez a MAPK modulokon belüli jelátvitelben nem elterjedt, illetve a tirozin kinázokon alapuló jelátvitelben már egyébként is régóta intenzíven kutatott.)



Az értekezésemben bemutatom, hogy a MAPK-okon keresztüli jelátviteli folyamatok remek modellrendszerekként használhatók, akár szélesebb körben is elterjedt molekuláris törvényszerűségek feltárására. Mindenesetre, dokkoló hasadékon keresztüli illetve vázfehérjék használatán alapuló fehérje-fehérje kölcsönhatások fontos szerepet játszanak funkcionális MAPK jelátviteli hálózatokban. Az itt feltárt törvényszerűségek - például az evolúciósan gyorsan változni képes dokkoló motívumok vagy a jelátviteli enzimek kombinatorikus alkalmazását lehetővé tevő

adapterek/állványfehérjék használata - valószínűleg érvényesek más fehérje kináz alapú rendszerekre is. Az értekezésem utolsó tanulmányában az utóbbira rá is mutatok. Ugyanis vizsgáltuk a lineáris motívumok és a dokkoló kölcsönhatások jelentőségét egy az AGC kinázok családjába tartozó élesztő NDR/LATS kináz-koaktivátor komplexen (Cbk1-Mob2) keresztüli jelátviteli folyamatokban is.

Konkrét eredményeinket részletesebben az alábbiakban ismertetem:

#### 4.1. A Ste5 vázfehérje szerepe az élesztő konjugációs MAPK jelpályában

Ste5 jelátviteli fehérje két jól elkülöníthető funkcióval rendelkező kináz interakciós domént tartalmaz: pepSte5 és Ste5\_MS. A pepSte5 allosztérikus módon növeli Fus3 autoaktivitását, ami azonban a jelpálya aktivitását negatívan befolyásolja *in vivo* (-). Ugyanakkor intakt Ste5\_MS domén szükséges Ste7 általi hatékony Fus3 foszforilációhoz, s ez a domén a jelpálya aktivitását növeli (+). A vázfehérje tehát a feltételezett egyszerű pányvázó szerepén túl „aktívan” befolyásolja az élesztő Fus3 MAPK alapú jelátvitelt, mint allosztérikus „negatív” hatású regulátor egyrészt és mint egyfajta „pozitív” hatású koenzim másrészt. Fenti „aktív” vázfehérjék által közvetített mechanizmusok révén lehetséges, hogy közös kinázokat (pl. Ste7) is használó MAPK alapú élesztő jelpályák (pl. Fus3 és Kss1) adott stimulációra a megfelelő kimenetet generálják.

#### 4.2. MAPK kötő lineáris motívumok specificitása és proteóm szintű azonosítása

Élesztő és humán MAPK alapú jelátviteli hálózatokban vizsgáltuk a lineáris dokkoló motívumok szerepét. A Fus3 és Kss1 élesztő MAPK pályák eltérő aktivációja mögötti molekuláris folyamatokat vizsgálata során azt találtuk, hogy rövid, 10-15 aminosav hosszú lineáris motívumok kötődési specificitása határozza meg a MAPK-ok fehérje partnereikkel kialakított funkcionális kapcsolatait. Ezt a munkát a klasszikus humán MAPK-okból (ERK2, p38 $\alpha$ , JNK1 és ERK5) felépülő jelátviteli hálózatokra is kiterjesztettük. Ezek a tanulmányok is megerősítették a lineáris motívumok segítségével létrejött kölcsönhatások fontos szerepét, majd továbbiakban feltártuk a MAPK-partner fehérjék közötti dokkoló kölcsönhatások specificitásának szerkezeti alapjait. Ez a szerkezeti biológiai megközelítés aztán áttörést hozott a humán proteómban található MAPK dokkoló (D) motívumok azonosításában. Így lehetővé vált a humán MAPK-okhoz kötni képes, a fehérjék rendezetlen régióiban elhelyezkedő D-motívumok eloszlásának nagy léptékű, evolúciós és rendszer biológiai tanulmányozása. Itt azt találtuk, hogy MAPK kötő szakaszok fehérjék rendezetlen régióiban evolúciós értelemben meglepően gyorsan jöhetnek létre, míg a MAPK dokkoló hasadékok konzerváltsága ezzel ellentétben drámain nagy.

### 4.3. MAPK alapú magasabb rendű jelátviteli komplexek

D-motívumok magasabb rendű (negyedleges szerkezettel bíró) jelátviteli fehérje-fehérje komplexek összeállításában betöltött szerepe korábban ismeretlen volt. Ezt konkrétan két olyan jelátviteli komplexen vizsgáltuk, ahol egy MAPK kötő lineáris motívum nélkülözhetetlen a produktív jelátviteli komplex kialakulásához. Az ERK2 és egy az általa közvetített sejtnövekedési pályában szerepet játszó ún. MAPK aktivált protein kinázok (MAPKAPK) családjába tartozó RSK1 közötti heterodimerikus kináz dimert illetve az ERK5 MAPK aktivációjában fontos MKK5-ERK5 illetve MEKK3-MKK5-ERK5 komplexeket vizsgáltuk szerkezeti biológiai módszerekkel. Mindkét esetben a jelátviteli komplexek röntgendiffrakciós analízissel nyert három-dimenziós szerkezetének meghatározása révén betekintést nyertünk a jelátviteli szempontból releváns, magasabb rendű komplexek összeállításába, illetve feltártunk olyan rendszerszintű mechanizmusokat is, melyek fenti jelátviteli komplexek sejten belüli összeállítására vannak hatással (pl. nem-degradatív típusú ubikvitináció vagy egy modulátor fehérje expressziója révén).

### 4.4. Lineáris motívumok az élesztő NDR/LATS kináz alapú jelátvitelben

Klasszikus MAPK-D-motívum szerű fehérje-peptid dokkoló kölcsönhatások más fehérje kinázok, sőt foszfatázok esetében is ismertek. [YF]xFP motívumok például a szerkezeti korábban ismeretlen NDR/LATS kináz család élesztőből szárazó Cbk1 nevű kinázához kötődnek és ezek a dokkoló kölcsönhatások a Cbk1 alapú jelátvitelben fontosak. Az NDR/LATS kinázok tágabb értelemben az AGC kinázokhoz tartoznak, s meglepő módon az [YF]xFP motívum az AGC kinázok abba a hasadékába kötődik, ami topológiai értelemben a MAPK-ok D-motívum kötő árkanak felel meg, bár ez a hasonlóság nyilván csak konvergens evolúció révén alakulhatott ki.

Összefoglalóan elmondható, hogy organizmus szintű fenotípusos változatosság és komplexitás inkább rejlik a regulációs hálózatok elemei közötti kapcsolatok sokféleségében, mintsem az új elemek folyamatos generálásában. Napjaink számítástechnikai fejlesztéseinek sikere is ennek a stratégiának a gyakorlati alkalmazásához köthető: fantasztikusan komplex módon működő logikai áramkörök építhetők egyszerű elektronikus elemekből azok változatos módon történő összekapcsolása révén. Munkánk néhány fehérje kináz alapú jelátviteli rendszer részletes tanulmányozása során rávilágított arra, hogy új bemenet-kimenet összefüggések sejten belüli regulációs hálózatok esetében hogyan jönnek létre, s hogy azok milyen molekuláris logika mentén szerveződnek.



## 5. SAJÁT KUTATÁSI EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Munkánkban bemutattuk, hogy

- a klasszikus vázfehérjének tekintett élesztő Ste5 fehérje „aktív” módon vesz részt a MAPK közvetített jelátvitelben.
- rövid, 10-15 aminosavas fehérje fragmentumok is képesek MAPK-okhoz specifikus módon kötődni.
- MAPK specificitást meglepő módon a konszenzus szekvenciák közbülső, a fehérjét gyakran közvetlenül nem érintő részei határozzák meg.
- MAPK-lineáris motívumok kölcsönhatásainak szerkezeti biokémiai feltárása után lehetséges kívánt specificitási profillal rendelkező szintetikus peptideket tervezni.
- MAPK kötő lineáris motívumok meglepően nagy számban azonosíthatóak sejten belüli fehérjék szerkezet nélküli régióiban.
- változatos genetikai mechanizmusok révén létrejövő rövid MAPK kötő fehérje szakaszok lehetővé teszik egy ősi jelátviteli enzim család tagjai számára fiziológiai folyamatok specifikus, evolúciós szempontból dinamikus szabályozását.
- magasabb rendű MAPK komplexek összeszerelődése lineáris motívumok révén „passzív” módon, míg rendszerszintű mechanizmusok (pl. nem-degradatív ubikvitináció vagy egy modulátor fehérje expressziója) révén „aktív” módon befolyásolható.
- a fehérje-peptid típusú dokkolás az élesztő Cbk1 (AGC) kináz alapú jelátviteli pályákban az enzim-szubsztrát kapcsolatok robusztusságát növeli, ami arra utal, hogy dokkoló kölcsönhatások az emlős AGC kinázoknál is elterjedtek lehetnek.

## 6. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

- [1] **Reményi, A.**, Good, M.C., Bhattacharyya, R.P., Lim, W.A. (2005) The role of docking interactions in mediating signalling input, output, and discrimination in the yeast MAP kinase network. *MOLECULAR CELL* 20, 951-962 (IF 14.971)
- [2] Bhattacharyya, R.P.\*, **Reményi, A.\***, Good, M.C., Bashor, C, Falick, A, Lim, W.A. (2006) Ste5 allosterically modulates signaling output of the yeast mating pathway. *SCIENCE* 311, 822-826 (IF: 30.028)
- [3] Bhattacharyya, R.P., **Reményi, A.**, Yeh, B.J., Lim, W.A. (2006) Domains, Motifs, and Scaffolds: the role of modular interactions in the evolution and wiring of cell signaling circuits. *ANNUAL REVIEW IN BIOCHEMISTRY* 75, 655-680 (IF: 36.456)
- [4] **Reményi, A.**, Good, M.C., Lim, W.A. (2006) Docking interactions in protein kinase and phosphatase networks. *CURRENT OPINION IN STRUCTURAL BIOLOGY* 16, 676-685 (IF: 11.215)
- [5] Good, M.C., Tang, G., Singleton, J., **Reményi, A.**, Lim, W.A. (2009) The Ste5 scaffolds directs mating signalling by catalytically unlocking the Fus3 MAP kinase for activation. *CELL* 136, 1085-1097 (IF: 30.434)
- [6] Zeke, A., Lukács, M., Lim W.A., **Reményi, A.** (2009) Scaffolds: interaction platforms for cellular signalling circuits. *TRENDS IN CELL BIOLOGY* 19, 364-374 (IF: 12.115)
- [7] Mok J, Kim PM, Lam HY, Piccirillo S, Zhou X, Jeschke GR, Sheridan DL, Parker SA, Desai V, Jwa M, Cameroni E, Niu H, Good M, **Reményi A**, Ma JL, Sheu YJ, Sassi HE, Sopko R, Chan CS, De Virgilio C, Hollingsworth NM, Lim WA, Stern DF, Stillman B, Andrews BJ, Gerstein MB, Snyder M, Turk BE. (2010) Deciphering protein kinase specificity through large-scale analysis of yeast phosphorylation site motifs. *SCIENCE SIGNALING* 3: ra12 (IF: 6.354)
- [8] Alexa A, Varga J, **Reményi A** (2010) Scaffolds are 'active' regulators of signaling modules. *FEBS JOURNAL* 272, 4376-82 (IF: 3.009)
- [9] Garai Á, Zeke A, Gógl G, Tőro I, Fördös F, Blankenburg H, Bárkai T, Varga J, Alexa A, Emig D, Albrecht M, **Reményi A** (2012) Specificity of linear motifs that bind to a common mitogen-activated protein kinase docking groove. *SCIENCE SIGNALING* 5: ra74 (IF: 7.648)
- [10] Gogl G, Toro I, **Reményi A** (2013) Protein-peptide complex crystallization: a case study on the ERK2 mitogen-activated protein kinase. *ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION D-BIOLOGICAL CRYSTALLOGRAPHY* 69, 486-489 (IF: 7.232)
- [11] Glatz G, Gogl G, Alexa A, **Reményi A** (2013) Structural Mechanism for the Specific Assembly and Activation of the Extracellular Signal Regulated Kinase 5 (ERK5) Module. *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 288, 8596-8609 (IF: 4.281)
- [12] Takeda AN, Oberoi-Khanuja TK, Glatz G, Schulenburg K, Scholz RP, Carpy A, Macek B, **Reményi A**, Rajalingam K (2014) Ubiquitin-dependent regulation of MEKK2/3-MEK5-ERK5 signaling module by XIAP and cIAP1. *EMBO JOURNAL* 33, 1784-1801 (IF: 10.434)
- [13] Gógl G, Schneider KD, Yeh BJ, Alam N, Nguyen AN, Moses AM, Hetényi C, **Reményi A\***, Weiss EL\* (2015) The structure of an NDR/LATS kinase – mob complex reveals a novel kinase-coactivator system and substrate docking mechanism. *PLOS BIOLOGY* 13, e1002146 (IF 9.343)
- [14] Alexa A, Gogl G, Glatz G, Garai A, Zeke A, Varga J, Dudas E, Jeszenoi N, Bodor A, Hetenyi C, **Reményi A** (2015) Structural assembly of the signaling competent ERK2-RSK1 heterodimeric

protein kinase complex. *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA* 112, 2711-2716 (IF 9.964)

[15] Zeke A, Bastys T, Alexa A, Garai A, Meszaros B, Kirsch K, Dosztanyi Z, Kalinina OV, **Reményi A** (2015) Systematic discovery of linear binding motifs targeting an ancient protein interaction surface on MAP kinases. *MOLECULAR SYSTEMS BIOLOGY* 11, 837 (IF: 10.872)

[16] Gógl G, Alexa A, Kiss B, Katona G, Kovács M, Bodor A, **Reményi A\***, Nyitray L\* (2016). Structural basis of Ribosomal S6 Kinase 1 (RSK1) inhibition by S100B Protein: modulation of the Extracellular Signal-regulated Kinase (ERK) signaling cascade in a calcium-dependent way. *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 291, 11-27 (IF: 4.573)

\*Megosztott első vagy szenior/levelező szerzőség

## 7. ÖSSZESÍTETT TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK

Közlemények	IF
Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesen	208,93
Az értekezéstől független közlemények összesen	79,67
Közlemények a PhD fokozat megszerzéséig	62,24
Összesített impakt faktor	350,84
Ebből első/utolsó szerzős közlemények	200,84
Idézettség (teljes/független)	1576/1424
Hirsch-index	16

## Köszönetnyilvánítás

Az USA-ban remek diákokkal dolgozhattam együtt: Roby Bhattacharyya, Caleb Bashor, Mathew Good és Grace Tang. Hálás vagyok Wendell A. Lim-nek, akkori főnökömnek, hogy egy dinamikus fiatal csapatban, remek hangulatú laborban és szakmailag stimuláló környezetben kezdhettem meg a munkát a jelátviteli folyamatok törvényszerűségeinek feltárására. Legtöbbet tőle és az ő laborjában tanultam, bár sokszor erre már csak évekkel később jöttem rá. Hazatérésemben Gráf László segített és csoportom megalakulását az ELTE Biokémiai Tanszéken a Wellcome Trust-tól elnyert pályázat tette lehetővé. Jelenlegi munkánkat az MTA TTK Enzimológiai Intézetében az MTA Lendület Program támogatja. Az utóbbi években a legfontosabb együttműködő partnereim Eric Weiss (USA), Olga Kalinina (Németország), Krishna Rajalingam (Németország), Hetényi Csaba és Nyitray László (ELTE Biokémia Tanszék) voltak. Az utóbbi nyolc évben itthon legfontosabb munkatársam Alexa Anita volt, akivel a labort együtt építettük fel. A labor „normális” működtetése pedig már jó pár éve Rakács Marianna odaadó munkájának köszönhető. Patthy Andrásnak pedig rengeteg kémiai szintetizált peptid előállítását köszönhetjük. A laborban az évek során, különböző projekteken számos diák fordult meg. A teljesség igénye nélkül ők a következők: Gógl Gergő, Garai Ágnes, Varga János, Zeke András, Glatz Gábor, Fördös Ferenc, Rádli Martina, Kirsch Klára, Sok Péter és Póti Ádám Levente. Kisebb vagy nagyobb mértékben ugyan, de összességében mindannyiuk munkája, hozzájárulása kellett ahhoz, hogy az értekezésemben leírt eredményeink megszülessenek, s hogy MTA doktori pályázatomat megírhattam.