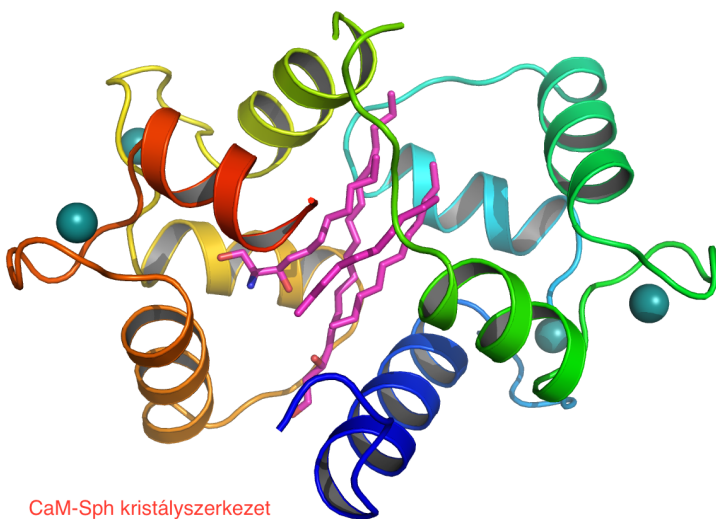


## A K82092 projekt szakmai zárójelentése: „Jelátviteli fehérjék kölcsönhatása lizofoszfolid mediátorokkal”

A pályázat fő célkitűzése egyes, a plazmamembránhoz asszociálódó fehérje-domének és a jelátviteli folyamatokban a membránalkotó foszfolipidekből keletkező lizofoszfolid természetű lipid mediátorok kölcsönhatásainak feltárása volt. Ugyanis a plazmamembrán receptorok aktivációja következtében foszfolipáz enzimek is aktiválódnak, amelyek másodlagos hírvivő molekulákat generálnak és hozzájárulnak a membrán mikrofázisainak szabályozásához a lipid-kompozíció megváltoztatásával. Ezek a változások mind a G-fehérjékkel kapcsolódó, mind a tirozin-kináz aktivitású receptorok esetén jellemzőek és a keletkező diacil-glicerol és lizofoszfolid molekulák kúpos, illetve fordított-kúpos (tölcséres) térkitöltésük miatt lokális membrán-göböket indukálnak. Munkahipotézisünk szerint a plazmamembrán receptor-aktivációt követő lizofoszfolid keletkezés által indukált görbült felszín dokkoló helyül szolgálhat egyes jelátvitelben szerepet játszó fehérjék vagy membrán-asszociálódó doménjeik számára.

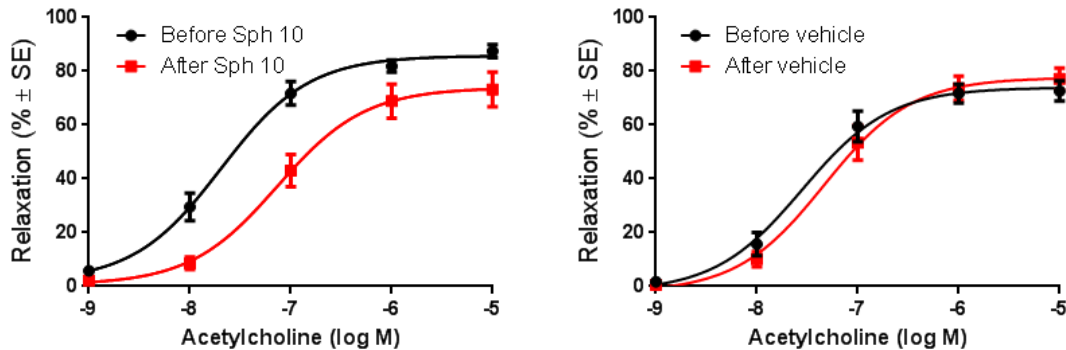
Előkísérleteinkben megmutattuk, hogy a sejtek általános kalcium-szenzor fehérjéje, a kalmodulin (CaM) szelektíven köti a szfingozil-foszfotrikolint (SPC), amely kötődés hatására a CaM funkciója gátlódik (Kovács & Liliom, *Biochem J* 2008). Részletesen jellemeztük a kötési mechanizmust és meghatároztuk a komplex kristályszerkezetét (Kovács et al, *J Biol Chem* 2010, Kovács et al *FASEB J* 2010). A CaM-SPC rendszer szerepét a rianodin-receptorok működésének szabályozásában már jelen pályázat, valamint egy EMBO short-term fellowship (Kovács Erika doktorandusz részére, amely támogatás lehetővé tette kiutazását a terület egyik neves kutatója, Prof. Gerhard Meissner laboratóriumába) segítségével folytattuk. Eredményeink szerint az SPC a CaM-hoz kötődve felszabadítja a rianodin-receptorokat a fehérje-okozta gátlás alól, ugyanakkor közvetlenül a csatorna-fehérjéhez kötődve gátolja is azt (Kovács et al, *BBRC* 2010). A CaM-SPC rendszer további vizsgálatát komplikálja, hogy a lipid metabolizmusa nem ismert, így membrán-koncentrációjának *in vivo* befolyásolására egyelőre nincsenek eszközeink. A CaM és a másodlagos hírvivő szereppel bíró lipid mediátorok újabb vizsgálatával viszont azonosítottuk a szfingozint (Sph), mint a CaM aktivitását gátló szfingolipidet. A projektünk keretében végzett kísérleteinkben bizonyítottuk, hogy az Sph az SPC-vel analóg módon kötődik a CaM-hoz, amely kötődés hatására a CaM funkciója szintén gátlódik. A korábbi CaM-SPC kristályosítás mintájára sikeresen



CaM-Sph kristályszerkezet

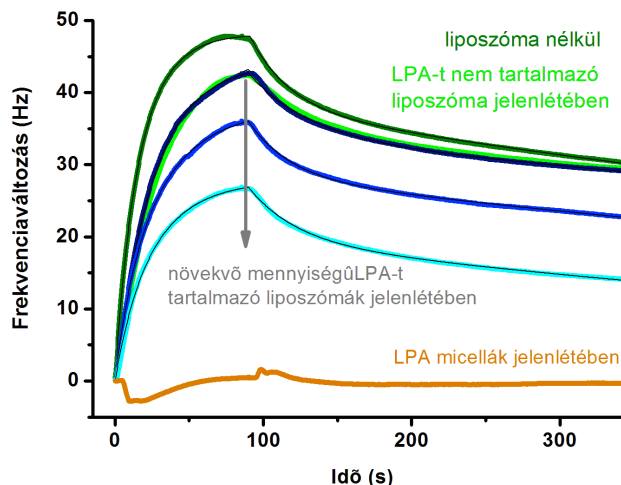
kristályosítottuk a CaM-Sph komplexet, szintén Dr. Harmat Veronika (ELTE Szerves Kémiai Tsz.) segítségével. Mindkét szerkezet fő jellemzője, hogy a fehérje néhány (4-5) lipidet körülölelve azt a zárt konformációt veszi fel, amit célpeptidjeivel és klasszikus gátlószereivel is meghatároztak. Szintén figyelemre méltó, hogy mindkét szfingolipid kötődni képes mind az apo-, mind a Ca<sup>2+</sup>-komplexált CaM-hoz, ami lényeges különbség a klasszikus CaM-antagonistákhoz képest, amelyek csak az aktív fehérjéhez kötődnek.

A CaM-Sph komplex kötődési paramétereit izotermális titrációs kalorimetria (ITC), kvarckristály-mikromérleg (QCM), valamint fluoreszcencia-spektroszkópia segítségével jellemeztük. A CaM-függő enzimek közül igazoltuk a Sph CaM-on keresztüli gátló hatását a foszfodiészteráz, a kalcineurin (PP2B) és az endoteliális NO-szintetáz (eNOS) esetében in vitro. Az eNOS az artériák relaxációját okozza, így Prof. Benyó Zoltán (SE Kisérletes Klinikai Kutató és Humán Élettani Intézet) csoportjával együttműködésben megmutattuk, hogy a Sph a CaM-ra hatva gátolja az eNOS funkcióját ex vivo egér aorta szeleteken, jelentős érvert szolgáltatva a Sph-CaM-gátlás lehetséges élettani szerepére. Ezeket az új eredményeinket ismertető kézirat beküldés-közeli állapotban van, terveink szerint egy-két hónapon belül közlésre beküldjük a PNAS folyóirathoz.



*Sph előinkubáció hatására jelentősen eltolódik az acetilkolin dózishatás-görbéje, mutatva a CaM-függő eNOS-aktivitás Sph-általi gátlását. A csak hordozópuffert tartalmazó kontroll-kísérletben eltolódás nem tapasztalható. A Sph közvetlenül nem befolyásolja az eNOS aktivitását.*

A CaM-Sph rendszer további vizsgálatát tervezzük egyrészt egy sikeresen elnyert MedInProt pályázat keretében, másrészt a csoportban dolgozó posztdok-kutató, Dr. Juhász Tünde PD-OTKA pályázatának keretében, illetve reményeink szerint egy új OTKA kutatási pályázat támogatásával. Benyó professzor csoportjával tovább tanulmányozzuk a Sph-CaM rendszert ex vivo artéria-szeleteken a Sph fiziológiailag jelentős analógjainak (szfinganin, ceramid), illetve az eNOS mellett a szintén CaM-függő értónust befolyásoló enzim, a miozinkönnyűlánc-kináz szerepének tisztázásával. Ezek a vizsgálatok összeérnek a PD-OTKA keretében tanulmányozott rendszerrel, amelynek során elsősorban az axonok útvonalkeresésében és regenerációjában fontos szerepet játszó „growth associated protein 43” (GAP43) fehérje és a CaM kölcsönhatásának lipid-regulációját vizsgáljuk. Itt fontos megjegyezni, hogy Dr. Juhász Tünde mentoraként PD-OTKA pályázatát befogadtam és az együttes munkát csoportomban, jelen OTKA kutatási pályázat támogatásával is együtt végeztük. Meghatároztuk a CaM-GAP43 kötődés paramétereit és a Sph gátló hatását a két



fehérje kapcsolatára. A GAP43 lizofosfolipid kötési profilját vizsgálva azonosítottuk a lizofoszfatsavat (LPA), mint a fehérje szelektív kötőpartnerét. A GAP43 lényegében szerkezet nélküli fehérje (Intrinsically Unstructured Protein, IUP) – míg az LPA-kötődés részleges szerkezeti rendeződést indukál a fehérjében. Kimutattuk, hogy az LPA in vitro micelláris puffer-oldatban, vagy liposzómákba inkorporálódva egyaránt disszociáltatja a CaM-GAP43 komplexet.

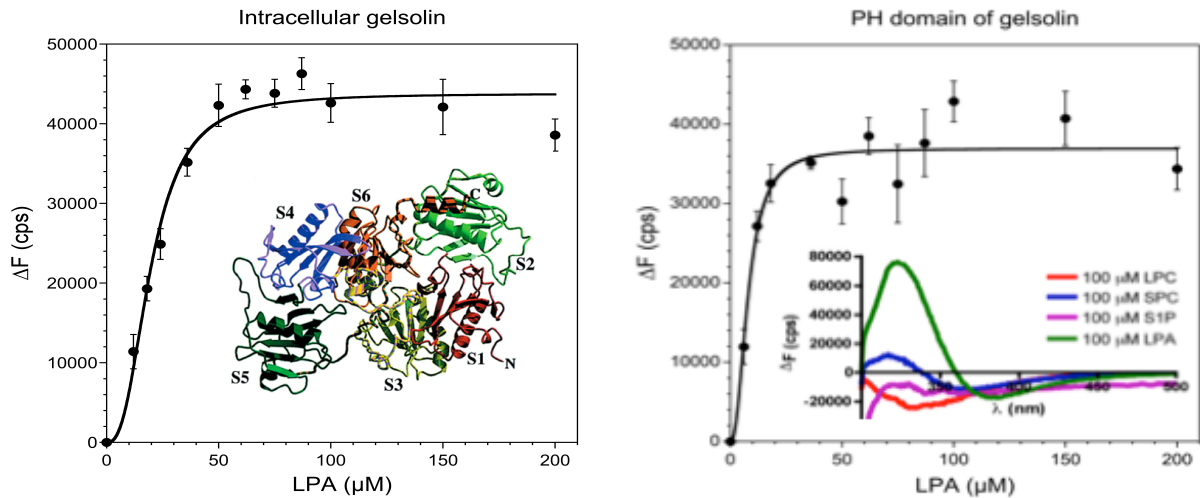
←LPA hatása a CaM-GAP43 kötődésre (QCM)

Jelenleg egér neuroblasztóma sejtvonalon, valamint embrionális őssejtekből differenciáltatott neuronokon vizsgáljuk a CaM-Sph-GAP43 rendszer szerepét a Sph-által kiváltott neurit-kollapszusra. Évekkel ezelőtti megfigyelés, hogy neuronális differenciáció során a nyúlványokat növesztő sejtekhez Sph-t adva az gyors neurit-retrakciót vált ki, de a folyamat molekuláris mechanizmusa nem tisztázott. Hipotézisünk szerint a Sph disszociáltatja a membrán-asszociált CaM-GAP43 komplexet, amely a nyúlvány citoskeletális hálózatának destabilizációjával válthatja ki a neurit-retrakciót. Előzetes eredményeinket bemutattuk a MBKE Jelátviteli Szakosztályának III. Konferenciáján (Esztergom 2012), a 43. Membrán-Transzport konferencián (Sümege 2013), valamint a Sphingolipid Club 10. Éves konferenciáján (Assisi 2013). Terveink szerint eredményeinket 2015 során beküldjük közlésre a Biochem J (vagy hasonló) folyóirathoz.

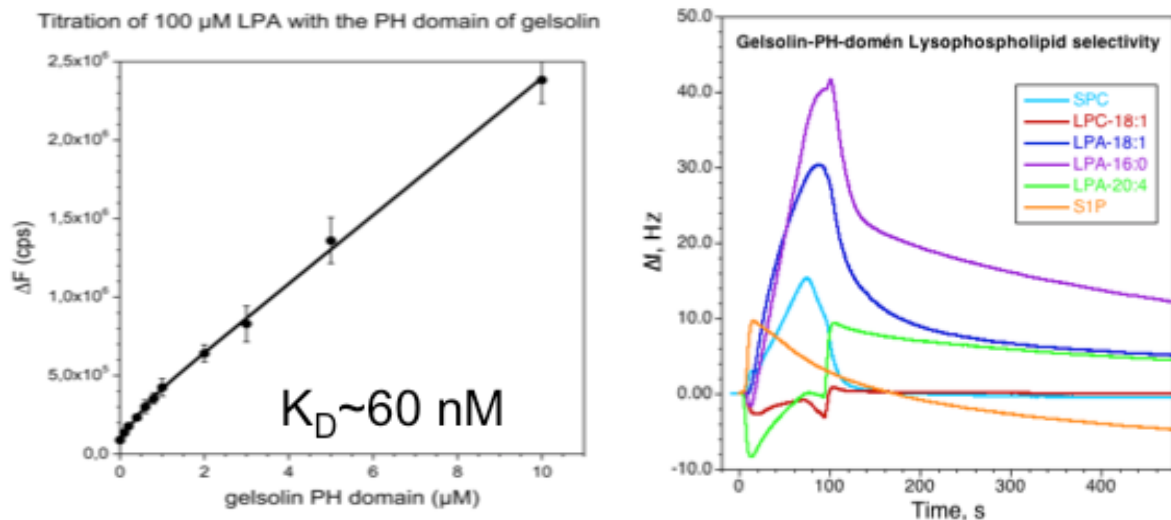
A kalmodulin-rokon S100A4 fehérje lizofosfolipid mediátor kötését szintén feltérképeztük. A fehérjét Prof. Nyitrai László (ELTE Biokémiai Tsz.) bocsájtotta rendelkezésünkre, a kollaboráció keretében a fehérje lipidkötésének szelektivitását és a kötések erősségét jellemeztük. A munka érdekességét az adja, hogy az S100A4 tulajdonképp egy fél-kalmodulin fehérjének tekinthető, valamint a fehérje jelentős szerepet játszik fontos élettani folyamatok szabályozásában. Közölhető eredményekhez a munka folytatását tervezzük a lipidek S100A4 által regulált nem-konvencionális miozin-funkcióra kifejtett hatásának mérésével, amelyet eddig technikai nehézségek akadályoztak. Terveink szerint az év végéig kivitelezük a szükséges méréseket és publikációra beküldjük eredményeinket.

A gelsolin - fibrilláris-aktin-hálózatot szabályozó - fehérjében egy split-PH-domént azonosítottunk és meghatároztuk annak LPA-kötő jellemzőit. A gelsolin intra- és extracelluláris változatban fejeződik ki, közöttük csak egy, az extracelluláris formát kijuttató szignál-peptidben van különbség, az érett formák azonosak. A vérben megtalálható gelsolinról, amelynek szerepe van többek között a véralvadás után a fibrilláris aktinhálózat lebontásában, megmutatták, hogy köti az LPA-t. A publikált munka (jóllehet a J Biol Chem szaklapban jelent meg) sem szelektivitást, sem kötési mechanizmust nem vizsgált, viszont feltételezte, hogy a fehérjének szerepe lehet a érrendszerben az LPA szállításában és a sejtfelszíni LPA-receptorok felé történő bemutatásában. A közölt kötéserősség 3-6 nM (véleményünk szerint ez az érték hibás mérési metodikán alapult), amely affinitás mellett a lipid a vérben – az ismert magas (kb 2  $\mu$ M-os) gelsolin koncentrációt és a 40-100 nM-os receptor kötési állandókat figyelembe véve - szorosan kötve maradna a gelsolinhoz. Ismert ugyanakkor, hogy a gelsolin kötődik a foszfatidil-inozitol-4,5-biszfoszfáthoz (PIP2) is, amely szignál-lipidet tipikusan különböző PH-domének ismerik fel és kötik meg. Az ellentmondások tisztázása céljából ismert PH-doménekhez történő szekvencia-illesztéssel azonosítottunk egy régiót a fehérjén, amelyet a gelsolin második és harmadik alegységeinek részei alkotnak, és ezért az egyes jelátvivő fehérjékben jellemzett ún. split-PH-doménnel rokonítható. Ezt az általunk a gelsolin split-PH-doménjeként azonosított régiót, valamint a teljes intracelluláris gelsolin izoformát, bakteriális expressziós rendszerben kifejeztettük és tisztítottuk. Azt találtuk, hogy ez a domén valóban köti a LPA-t, de csak ha a lipid asszociált formában van jelen, vagyis az in vitro mérésekben a kritikus micellaképző koncentráció (CMC) fölött. Ezt úgy értékeljük, hogy a micella egy specifikus görbületű és elektromos töltésű felületet jelent, amelyhez a fehérje-domén szelektíven kapcsolódni képes. A szokásos titrálós kísérleti elrendezésben, amikor a ligandum koncentrációját változtatjuk állandó fehérje koncentráció mellett, akkor a kötési görbe félértéke körülbelül egybeesik a lipid CMC értékével, kevéssel afölött található. Ez azt sugallja, hogy amíg nincs lipid felület, addig nincs jelentős kötődés, a CMC fölötti koncentrációknál viszont a komplex gyorsan kialakul.

Megfordítva a szituációt a CMC fölötti állandó koncentrációjú lipidet titráljuk a fehérjével. Ekkor a kvadratikus formula illesztésével az egyensúlyi disszociációs állandóra egy jó közelítő becslés adható, amely mutatja, hogy a gelsolin PH-doménje szorosan köti az LPA-t.



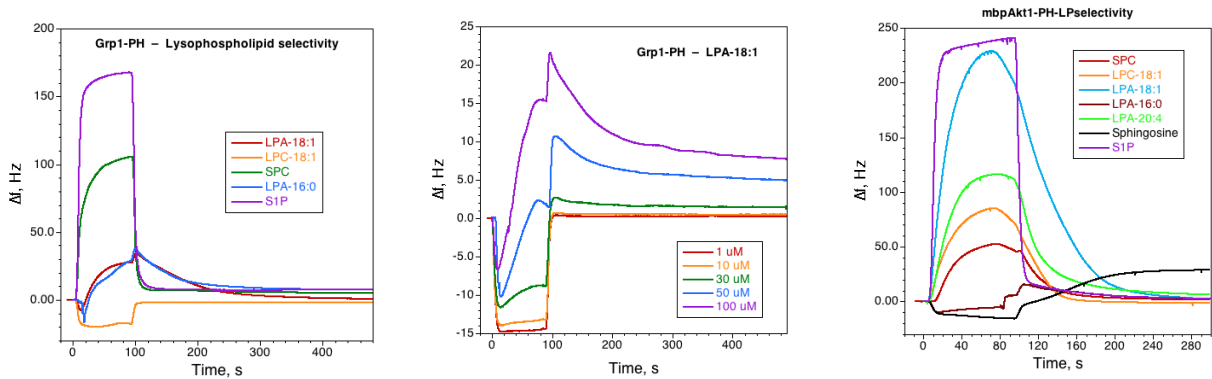
Az intracelluláris gelsolin és PH-doménje titrálása lipiddel. A fehérje triptofán aminosavának fluoreszcencia-intenzitása változása mutatja a lipid-kötés szelektivitását, de nem az erősségét.



A gelsolin PH-doménjének reverz-titrálása megmutatja, hogy a fehérje szorosan köti az oleoil-LPA micellákat. A lipid-kötés szelektivitását és erősségét QCM kísérletben is ellenőriztük.

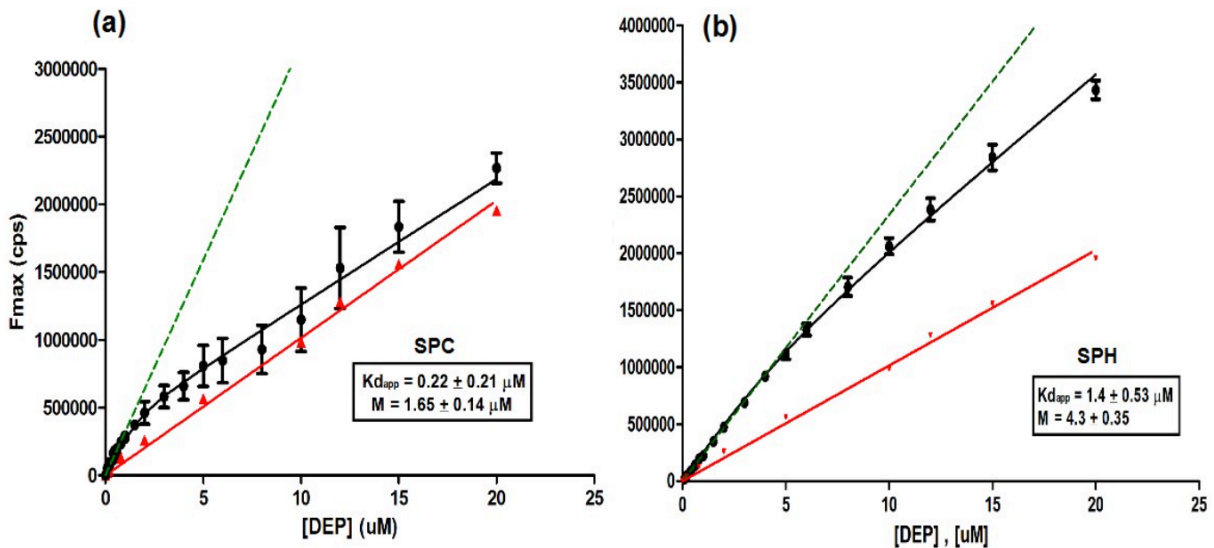
Ismert PH-domének rekombináns előállítását sikeresen kiviteleztük a Grp1 és az Akt1 jelátviteli fehérjék esetében. A gelsolin-kísérleteink fényében kíváncsiak voltunk, hogy a különböző PH-domének lizofosfolipid-kötési profilja hasonló-e? Azt tapasztaltuk, hogy mindkét PH-domén erős preferenciát mutat az LPA-ra a vele szerkezeti rokon lizofoszfátidilkolin (LPC), szfingozin-1-foszfát (S1P), illetve szfingozil-fosforilkolin (SPC) vonatkozásában. Amennyiben viszont az LPA különböző – a biológiailag releváns palmitoil-, oleoil-, és arachidonoil - molekuláris variánsainak kötődését hasonlítottuk össze, akkor a gelsolin, a Grp1 és az Akt1 PH-doménjei lipid-szelektivitásában és a kötőerőségekben lényeges eltéréseket találtunk. Szintén tanulmányoztuk ezen PH-domének LPA-kötésének és PIP<sub>2</sub>, illetve PIP<sub>3</sub> kötésének esetleges kompetícióját. Kimutattuk, hogy doménenként eltérő mértékű vetélkedés tapasztalható a kétféle lipid mediátor kötődésében. A három domén vizsgálatával megmutattuk, hogy a foszftidil-inozitol-polifoszfátok kötéséről ismert PH-domének szelektíven képesek LPA-t is kötni, új lehetőségeket teremtve a jelátviteli

folyamatok szabályozására. A PH-doménekre vonatkozó eredményeinket 2015 során tervezzük publikálásra beküldeni a Cellular Signalling vagy a J Biol Chem folyóirathoz.



QCM mérésekkel megmutatuk, hogy a Grp1 PH-domén szelektíven köti az LPA-t (elsősorban a 18:1 szénhidrogén-láncút), míg az Akt1 PH-domén esetén az affinitási sorrend a 18:1-, 20:4-, és 16:0-LPA.

Előállítottuk az EPAC1 cAMP-aktivált fehérje DEP-doménjét és jellemeztük lizofoszfolipid-kötését. Az EPAC1 jelátviteli szabályozó fehérje a protein-kináz A fehérjétől független útvonalat jelent a ciklikus-nukleotid által regulált jelátvitelben. A cAMP megkötése következtében a fehérje olyan konformációváltozáson megy keresztül, amelynek hatására a DEP-doménje membránköti felszíne hozzáférhetővé válik és ezáltal a fehérje a plazmamembránhoz lokalizálódik. A membrán-kötődés lipid-szabályozása viszont kevésbé ismert, így fluoreszcencia-titrálási és QCM mérésekkel vizsgáltuk a lizofoszfolipid mediátorok és a DEP domén közötti kötődés szelektivitását és erősségét:

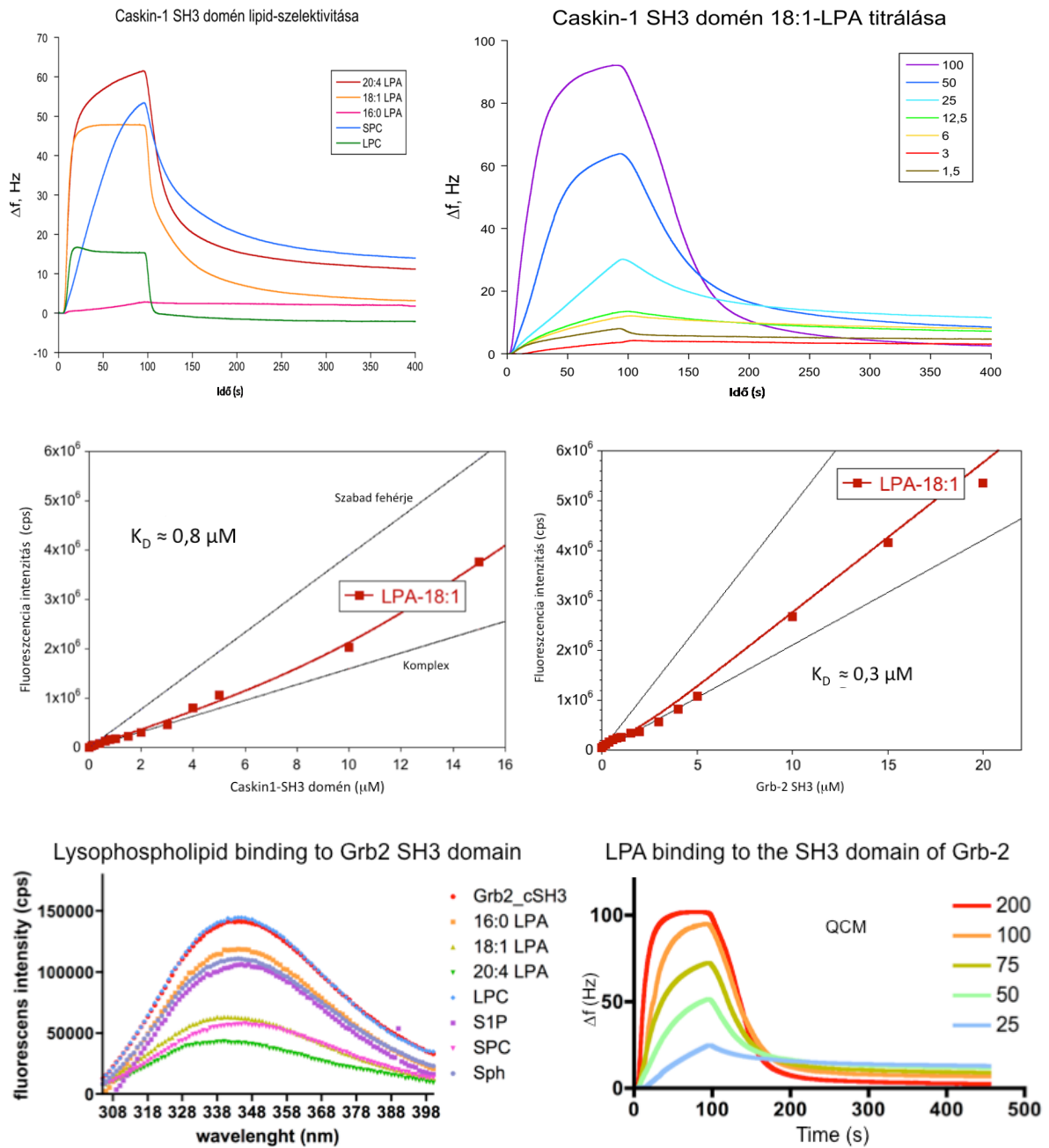


EPAC1 DEP-doménnel titrálva a CMC-fölötti koncentrációjú SPC és Sph micellákat 220 nM, illetve 1,4 μM affinitású kötődés becsülhető. A sztöchiometria meghatározására ITC méréseket tervezzük.

A K82092 projekt keretében végzett kísérletek Széky Balázs MSc hallgató TDK dolgozatában kerültek bemutatásra, amely dolgozattal a Pázmány Péter Katolikus Egyetemen a kari TDK konferencián 2. díjat nyert (2014 november). Irodalmi adatok szerint az EPAC fehérjék szerepet játszanak a mikrotubulus (MT) citoskeleton stabilitásának lokális szabályozásában. Tubulin polimerizációs kísérleteket és MT-stabilitási méréseket kezdtünk helyben, prof. Ovádi Judit csoportjával együttműködve, hogy tanulmányozzuk a DEP-domén és a lizofoszfolipid szerepét a MT-dinamikában. Ezekkel a funkcionális mérésekkel kiegészített eredményeinket 2015 második felében tervezzük publikálni.



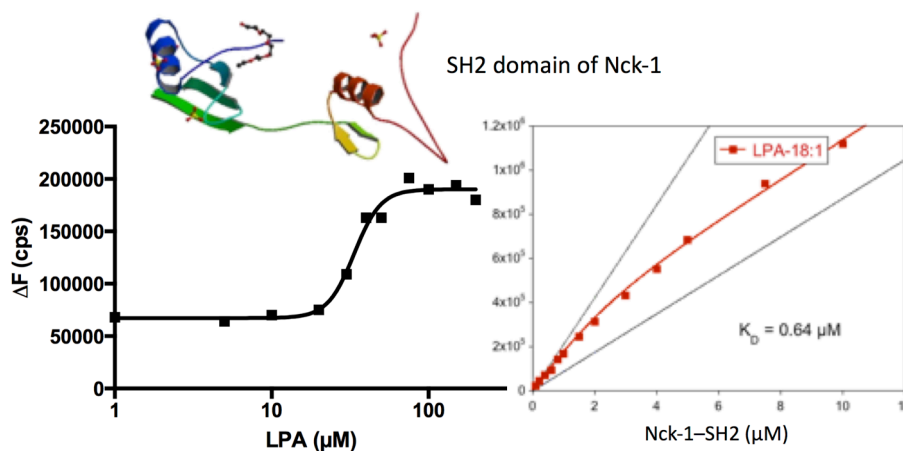
Előállítottuk a Caskin1 és a Grb2 fehérjék SH3-doménjeit és megmutattuk, hogy szelektíven kötik a lizofoszfatidsavat. Irodalmi adatok szerint egyes SH3 domének az ismert prolin-gazdag régiók (PRR) szelektív kötése mellett - vagy helyett - képesek foszfolipideket is kötni. Miután az SH3-doméneket tartalmazó adaptor és állványfehérjék funkciójának lényegi eleme a jelátviteli folyamatokban az integráns és periferikus membránfehérjék mozaikjainak a membrán-alatti rétegben történő összeépítése és a változó igényekhez finomítása, ezért az SH3-domének membrán-kötődése, illetve a kötődés jelátvivő lipidekkel való modulálása része lehet a jelátviteli folyamatnak. Kísérleteinkben azt találtuk, hogy a Caskin1 állványfehérje és a Grb2 adaptorfehérje SH3-doménjei valóban szelektíven kötik a lizofoszfolipid mediátorokat:



*Caskin1 és Grb2 SH3-doménjeinek lizofoszfolipid-kötési szelektivitása és affinitása QCM és fluoreszcencia spektroszkópia (reverz-titrálás) vizsgálatával.*

Az eddigi kísérleteket kiegészítjük a két SH3 domén célfehérjének kötőpeptidjeivel végzett mérésekkel, vizsgálva az LPA hatását a kötődésre, illetve az SH3-domének foszforilált formáival is tervezzük megismételni ezeket a kísérleteket. Sejtvonalakon tervezzük tanulmányozni az LPA hatását a Caskin1 közvetítésével a kortikális aktinhálózatra úgy, hogy a plazmamembrán LPA-tartalmát fuzogén liposzómákkal növeljük. In vitro mérési eredményeinket 2015 során tervezzük közzéadni, illetve ha fuzogén liposzómák használatával in vivo kísérleteink sikerrel járnak, akkor azok befejezése után magasabb impaktú szaklapban.

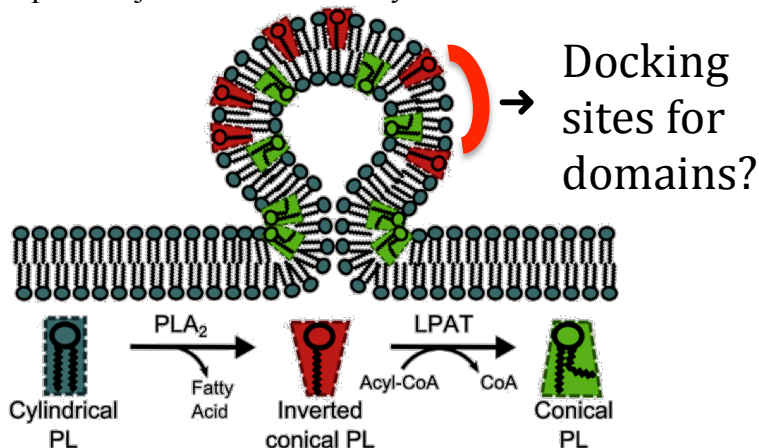
Előállítottuk az Nck1 fehérje SH2-doménjét és jellemeztük lizofoszfatidsav-kötését. A jelátviteli fehérjék SH2-doménjei tipikusan foszfortirozin oldalláncokat ismernek fel és ezen tirozinok foszforilációs mintázata regulálja a fehérje-fehérje kölcsönhatásokat. Munkahipotézisünk szerint a foszfortirozin oldallánc méretét és töltésviszonyait tekintve hasonlítható kisméretű LPA molekula-asszociátumokhoz, ezért tanulmányoztuk az Nck1 adaptorfehérje SH2-doménjának LPA-kötését:



Eredményeink alapján az Nck1 SH2-doménje szub- $\mu\text{M}$  affinitással köti az oleoil-LPA-t. Az egyéb szénhidrogén láncú LPA-kötések tanulmányozását is megkezdjük. Az SH2 domén által felismert célpeptid foszforilált és apo-változatával az irodalmi kötési

értékeket reprodukáltuk. Jelenleg vizsgáljuk a peptidok és az LPA kötődései közötti kompetíciót. Méréseinket ITC és QCM technikával is megismételjük és eredményeinket 2015-ben publikálásra beküldjük a Cellular Signalling vagy hasonló szaklapba.

A projekt során azonosított fehérjedomén - lizofoszfolipid mediátor kölcsönhatások fiziológiai szerepének tanulmányozását különböző emlős sejtvonalakon folytatjuk. Itt a fő technikai kihívás a lipidek membrán-szintjének kontrollált és kvantitatív változtatása. Jelenleg a fuzogén liposzómák alkalmazása tűnik célravezetőnek, illetve tervezzük a lipidek konverzióját végző egyes foszfolipázok, aciltranszferázok és foszfatázok transziens heterológ expressziójával kvalitatív arány-eltolódásokat létrehozni a membrán lipidösszetételében.



Kísérleteink végső célja a jelátviteli folyamatokban keletkező lizofoszfolipid mediátorok másodlagos hírvivő funkciójában a jel-továbbításban részt vevő target-fehérjék azonosítása, a molekuláris mechanizmus megismerése.

A fentiekben bemutatott kísérletek mind közvetlenül a K82092 projekt megvalósításához tartoznak. Az eredmények mielőbbi publikálását tervezzük, legközelebb a kézirat befejezéséhez és beküldéséhez a CaM-Sph kölcsönhatásrendszerre vonatkozó anyagunk áll. Rész-eredményeinket természetesen több hazai és nemzetközi konferencián, illetve FEBS és EMBO kurzuson ismertettük, ezeket itt a beszámoló végén felsorolom. A projekt négy éve alatt több hazai és nemzetközi együttműködésben folyó kutatásban is részt vettünk, az ezekből született publikációkat a beszámoló végén és a pályázati honlapon is megadom.

Végezetül külön meg kell említenem az egyik nemzetközi együttműködésünket, mert az ott folyó kísérletek közvetlenebbül, bár áttételesen, kapcsolódnak a projektben folyó munkákhoz. 2013 során prof. Jordi Mestres, a barcelónai IMIM Hospital del Mar, Research Program on Biomedical Informatics, Systems Pharmacology projekt vezetője megkeresett, hogy legyünk segítségükre egyes vegyületeik hatásmechanizmusának azonosításában. Konkrétan, bioinformatikai analízis és pilot-kísérletek alapján feltételezték, hogy az un MMV – Medicines for Malaria Venture – vegyületek egy része, amelyek biológiai esszében hatásosnak bizonyultak a malaria kórokozója ellen, kalmodulin-antagonista lehet és ez a tulajdonságuk képezi a biológiai hatás alapját. Mint a kalmodulin-kötő vegyületek és a komplexek kristályosításában sikeres kutatókat felkértek bennünket hipotézisük vizsgálatára. Juhász Tünde posztdok kollégámmal a rendelkezésünkre bocsájtott vegyületekkel kalmodulin-kötődési és kalcineurin, valamint foszfodiészteráz enzimeken funkcionális méréseket végeztünk az antagonisták hatás vizsgálatára. A projekt részeként kidolgoztuk a kórokozó Plasmodium falciparum kalmodulinjának rekombináns előállítását és tisztítását. A mintegy negyven vizsgált vegyület között több Pf-CaM antagonistát is sikerült azonosítanunk. Az egyik  $\mu\text{M}$ -os affinitással kötődő vegyülettel kristályosítási kísérletekbe is kezdtünk, jelenleg a kristályok méretének és diffrakciós tulajdonságainak javítására folynak optimalizációs kísérletek Dr Harmat Veronika vezetésével. Az eddigi eredményeink, együtt prof. Mestres csoportjának eredményeivel bekerültek az MMV konzorcium eredményeit bemutató kéziratba, amelyet információink szerint a konzorcium tekintélyes szaklapban tervez megjelentetni (Nature vagy Science).

#### Publikációink:

A projekt részeredményeit a következő konferenciákon és kurzusokon ismertettük:

- 1) FEBS-workshop on Lipids as molecular switches, Spetses, Greece, 25-31 Aug 2014
- 2) Cellular imaging of lipids, EMBO Workshop, 2–6 June 2014, Vico Equense, Italy
- 3) The EMBO Meeting: Advancing the Life Sciences, 10-13 Sep, Vienna, Austria
- 4) FASEB SRC Lysophospholipid and Other Related Mediators - From Bench to Clinic, 2-10 Aug 2013, Niseko, Japan
- 5) 10<sup>th</sup> Annual Meeting of The Sphingolipid Club 26-30 June 2013, Assisi, Italy
- 6) FEBS–EMBO ADVANCED LECTURE COURSE Biomembranes: Molecular Architecture, Dynamics and Function, 10–20 June 2013, Cargèse, France
- 7) 22<sup>nd</sup>IUBMB-37<sup>th</sup>FEBS Meeting: From Single Molecules to Systems Biology, 4-9 Sep 2012, Sevilla, Spain
- 8) FEBS Workshop Lipids: from lipidomics to disease and green energy, 23-29 August 2012, Spetses, Greece
- 9) FEBS3+ From molecules to life and back, 13-16 June 2012, Opatija, Horvátország
- 10) 9<sup>th</sup> Annual Meeting of The Sphingolipid Club 28 Sep - 02 Oct 2011, Favignana, Italy
- 11) 6<sup>th</sup> Charleston Ceramide Conference, 16-20 Mar 2011, Villars-sur-Ollon, Svájc



- 12) The EMBO Meeting, 4-7 Sep 2010, Barcelona, Spain
- 13) EBSA Biophysics Course: Membrane Biophysics and Lipid-Protein Interaction, 6-11 June 2010, Bordeaux, France
- 14) Magyar Biokémiai Egyesület Jelátviteli Szakosztályának III. Konferenciája Esztergom, 2012. október 4-6.
- 15) Membrán-Transzport konferencia, Sümeg, 2011, 2012, 2013, 2014
- 16) Magyar Biokémiai Egyesület Vándorgyűlése, 2011, 2012, 2013

A projekthez közvetlenül nem kapcsolódó – a projekt tartama alatti egyéb publikációk:

1: Szabó JE, Németh V, Papp-Kádár V, Nyíri K, Leveles I, Bendes AA, Zagyva I, Róna G, Pálincás HL, Besztercei B, Ozohanics O, Vékey K, **Liliom K**, Tóth J, Vértessy BG. Highly potent dUTPase inhibition by a bacterial repressor protein reveals a novel mechanism for gene expression control. *Nucleic Acids Res.* 2014 Oct 29;42(19):11912-20. PubMed PMID: 25274731. **IF: 8.278**

2: Sajó R, **Liliom K**, Muskotál A, Klein A, Závodszy P, Vonderviszt F, Dobó J. Soluble components of the flagellar export apparatus, FliI, FliJ, and FliH, do not deliver flagellin, the major filament protein, from the cytosol to the export gate. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Nov;1843(11):2414-23. PubMed PMID: 25068520. **IF: 4.808**

3: Ruisanchez E, Dancs P, Kerék M, Németh T, Faragó B, Balogh A, Patil R, Jennings BL, **Liliom K**, Malik KU, Smrcka AV, Tigyi G, Benyó Z. Lysophosphatidic acid induces vasodilation mediated by LPA1 receptors, phospholipase C, and endothelial nitric oxide synthase. *FASEB J.* 2014 Feb;28(2):880-90. PubMed PMID: 24249637. **IF: 5.704**

4: Varga A, Gráczér E, Chaloin L, **Liliom K**, Závodszy P, Lionne C, Vas M. Selectivity of kinases on the activation of tenofovir, an anti-HIV agent. *Eur J Pharm Sci.* 2013 Jan 23;48(1-2):307-15. Epub 2012 Nov 28. PubMed PMID: 23201309. **IF: 2.585**

5: Iliás A, **Liliom K**, Greiderer-Kleinlercher B, Reitinger S, Lepperdinger G. Unbinding of hyaluronan accelerates the enzymatic activity of bee hyaluronidase. *J Biol Chem.* 2011 Oct 14;286(41):35699-707. PubMed PMID: 21840987. **IF: 4.773**

6: Varga A, Chaloin L, Sági G, Sendula R, Gráczér E, **Liliom K**, Závodszy P, Lionne C, Vas M. Nucleotide promiscuity of 3-phosphoglycerate kinase is in focus: implications for the design of better anti-HIV analogues. *Mol Biosyst.* 2011 Jun;7(6):1863-73. PubMed PMID: 21505655. **IF: 4.015**

7: Bolen AL, Naren AP, Yarlagadda S, Beranova-Giorgianni S, Chen L, Norman D, Baker DL, Rowland MM, Best MD, Sano T, Tsukahara T, **Liliom K**, Igarashi Y, Tigyi G. The phospholipase A1 activity of lysophospholipase A-I links platelet activation to LPA production during blood coagulation. *J Lipid Res.* 2011 May;52(5):958-70. PubMed PMID: 21393252. **IF: 4.917**

8: Cervenak J, Bender B, Schneider Z, Magna M, Carstea BV, **Liliom K**, Erdei A, Bosze Z, Kacsokovics I. Neonatal FcR overexpression boosts humoral immune response in transgenic mice. *J Immunol.* 2011 Jan 15;186(2):959-68. PubMed PMID: 21148035. **IF: 5.745**