

Szakmai beszámoló

A tervezett kutatómunkát a munkaterv szerint 6 nagyobb részfeladatra osztottam, amelyből az első a kiutazást megelőzően, vagyis a 2020-as év során a küldő intézményben kezdődött meg.

Először a tudományos irodalomban azonosítottam és összegyűjtöttem azokat az eseteket, amikor valamely fázisátmenetes folyamatot rövid lineáris kötőmotívumok és globuláris domének multivalens, gyenge kölcsönhatásai irányítanak. 44 lineáris motívumokon alapuló ilyen fehérje kölcsönhatást sikerült azonosítanom, amelyek összesen 28 különböző fázisátmenetes folyamathoz/rendszerhez tartoztak (a tervezett COLLECTION munkafolyamat teljesült).

A 44 esetből 25 olyan motívumon alapult, amely már szerepelt a fogadó csoport lineáris motívumokat bemutató ELM adatbázisában (<http://elm.eu.org>). A munka során eddig 5 új motívumot sikerült annotálnom az ELM adatbázisba, 1 még folyamatban van. Az újonnan annotált motívumok fontos szerepet játszanak a neuronokban található posztszinaptikus denzitások kialakításában, különböző membrán receptorok jelátviteli hálózataiban, a sejtek aktin hálózatának dinamikus változásait szabályozó folyamatokban, valamint fotoszintetizáló baktériumok széndioxid megkötését szolgáló kompartmentumainak kialakításában is. A többi esetben sajnos nem állt rendelkezésre elég információ, irodalom és kísérletesen igazolt motívum előfordulás ahhoz, hogy az adott motívumot be lehessen annotálni az adatbázisba (az adatbázisba való bekerülésnek elég szigorú feltételei vannak). Az ehhez a munkához kapcsolódó, az ELM adatbázis új kiadását ismertető publikációt (amelynek magam is felelős/levelező szerzője vagyok) nemrégiben elfogadta a nívós *Nucleic Acids Research* szaklap¹. A cikk várható online megjelenése 2021 október vége, nyomtatásban 2022 januárjában fog megjelenni (a tervezett ANNOTATION munkafolyamat megvalósult). A fázisátmenetes folyamatokban kulcs szerepet játszó motívumokat hordozó rendezetlen fehérje szakaszokat, valamint fázisátmenetes képességüket a rendezetlen fehérjék központi adatbázisába, a DisProt-ba (<https://disprot.org>) is annotáltam. Az ezzel kapcsolatos publikáció (amelynek társszerzője vagyok) jelenleg bírálat alatt áll a nívós *Nucleic Acids Research* szaklapban².

A tervezett, rövid lineáris motívumok által közvetített kölcsönhatásokra épülő fázisátmenetes folyamatokat átfogóan tárgyaló összefoglaló cikket megírtuk. A cikkben négy nagy fejezetben tárgyaljuk az ilyen folyamatokat vezérlő motívumokat/interakciókat, az elsőben a membrán receptorokhoz csatolt jelátviteli útvonalakat, a másodikban az egyéb citoplazmás fázisátmenetes rendszereket, a harmadikban a magi rendszereket, a negyedikben pedig olyan rendszereket, amelyek nem általánosan vannak jelen az eukarióta sejtekben, hanem valamely fajra specifikusak vagy pl. bakteriális sejtekre jellemzőek. A cikket néhány apróbb hiányosság pótlása és Dr. Toby Gibson jóváhagyása után azt a nívós *Trends in Biochemical*

Sciences szaklapba fogjuk beküldeni várhatóan 2021 októberében³ (tervezett REVIEW munkafolyamat nagy részben már teljesült).

A fázisátmenetes folyamatokban szerepet játszó, illetve azoktól függetlenül működő rövid lineáris motívumok alapvető tulajdonságainak összehasonlító analízise megtörtént. A valenciát (motívumok, illetve azokat specifikusan felismerő domének száma a kölcsönhatásban szereplő fehérjékben) illetően szignifikáns különbséget találtunk a két csoport között. A fázisátmenetes motívumokra és kötő doménjeikre tehát jellemző a multivalencia. Más paramétereket tekintve, pl. a motívumok konfidencia értékét (a motívumok véletlenszerű előfordulásának esélyét jellemző érték) és a kötése erősségét illetően, nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Érdekes felfedezésre jutottunk, miszerint az egyetlen motívum típusra épülő rendszerekben nagyobb mértékű a multivalencia, míg a több különböző motívum kölcsönhatásaira alapuló rendszerekben az egy motívumra számolt multivalencia kisebb mértékű. Ez arra enged következtetni, hogy az egyetlen motívum típusra épülő rendszerekben a nagy kópiaszámok (nagy mértékű multivalencia) képesek kompenzálni a sokféleség hiányát. (Ezzel a tervezett COMPARATIVE A1 munkafolyamat megvalósult).

A rövid lineáris motívumok által közvetített kölcsönhatásokon alapuló fázisátmenetes folyamatokban szerepet játszó fehérjék hálózati szempontú összehasonlító analízise során több nehézségbe is ütköztünk. Sajnos aránylag kevés motívumokon alapuló fázisátmenetes rendszert sikerült összegyűjtenem az irodalomból (28 egyenként kettő-hat fehérjéből álló rendszert), hiszen ez egy kimondottan fiatal kutatási terület. Ráadásul ezek több különböző fajhoz tartoznak (humán, egér, élesztők, növények, baktériumok), és emiatt az egyes fajokra jutó fehérjék száma elenyésző volt az ismert fehérje-fehérje interakciós hálózatok nagyszámú fehérjéjéhez képest. Végül a projekt ezen részében csak a humán fehérjékre koncentráltunk, hiszen egyrészt az összegyűjtött rendszerek túlnyomó többségét humán sejtekben írták le, másrészt a humán a legtöbbet kutatott, legteljesebb, legjobb minőségű fehérje interakciós hálózat. Sajnos, vélhetően az alacsony vizsgált fehérjeszám miatt, nem kaptunk szignifikáns különbségeket a hálózat többi fehérjéjével összehasonlítva, annak ellenére sem, hogy az összegyűjtött fehérjénk nagy része igen magas konnektivitású, vagyis egyértelműen központi (hub) szerepet tölt be az hálózatban. (A tervezett COMPARATIVE A2 munkafolyamat teljesült.)

Ugyan más fehérjékkel összehasonlítva a fázisátmenetes fehérjékre a motívumok és kölcsönható domének kópia számát (a valenciát) tekintve szignifikáns eredményeket kaptunk, a többi összehasonlított paraméter esetében nem találtunk szignifikáns különbséget. Ezért arra a döntésre jutottunk, hogy ezeket az eredményeket külön nem publikáljuk. Szerencsére a fázisátmenetes irodalom egyre gyorsabb mértékben bővül, ezért az adathalmaz későbbi frissítése után még lehetőség lesz az analízis lépéseinek újra számolására. Jó esélyt látunk arra, hogy a fehérjeszám növekedésével újabb szignifikáns összefüggéseket találunk. A kapott eredményeket az időközben elnyert és megkezdett 2021-es Eötvös ösztöndíjam keretében készülő, fázisátmenetes rendszerek megbízható beazonosítását szolgáló, gépi tanulás alapú predikciós módszert bemutató későbbi publikáció részeként szeretnénk majd közzétenni, hiszen ezeket a paramétereket a módszer megalkotásához is használjuk (a SYNTHESIS munkafolyamat nagy részben megvalósult).

Az ösztöndíj támogatásával megvalósuló publikációk:

* Felelős/levelező szerzők

¹ Kumar M*; Michael S; Alvarado Valverde J; Mészáros B; Sámano-Sánchez H; Zeke A; Dobson L; Lazar T; Örd M; Nagpal A; Farahi N; Käser M; Kraleti R; Davey NE; **Panca R***; Chemes L*; Gibson TJ* The Eukaryotic Linear Motif resource - 2022 release. *Nucleic Acids Research*. Elfogadva, nyomtatás alatt.

² Quaglia F; Mészáros B; Salladini E; Hatos A; **Panca R**; Chemes LB; Pajkos M; Lazar T; ... Parisi G; Ventura S; Dosztányi Z; Tompa P; Tosatto SCE*; and Piovesan D*. DisProt in 2022: improved quality and accessibility of protein intrinsic disorderannotation. *Nucleic Acids Research*. Beküldve, bíráló alatt.

³ **Panca R***; Lazar T; Gibson TJ; Mészáros B*. Linear motifs in liquid-liquid phase separation. Beküldés előtt álló kézirat.