

# **PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**

Biológia Doktori Iskola

Mikroorganizmusok életfolyamatainak molekuláris analízise

**Forminok hatása az aktin filamentum konformációs és dinamikai tulajdonságaira**

PhD értekezés tézisei

Papp Gábor

Témavezetők:

**Prof. Nyitrai Miklós**

egyetemi tanár

**Prof. Pesti Miklós**

egyetemi tanár

**PÉCS, 2009**

## Bevezetés

A sejtvázs, vagy más néven citoskeleton, az eukarióta sejtek citoplazmájában található fonalas és csőszerű struktúrákból felépülő hálózati rendszer. A citoskeleton kapcsolatban van a sejtthártyával és más sejtalkotókkal, így egyfajta térbeli keretet ad a sejtben játszódó fiziológiai folyamatok molekuláris eseményeinek. Az eukarióta sejt citoskeletonális hálózatát alapvetően három filamentális struktúra alkotja, ezek a mikrotubulusok, az intermedier filamentumok és a mikrofilamentumok rendszere.

A mikrofilamentumok dinamikus átszerveződése alapoz meg olyan kritikus folyamatokat a sejtben, mint az endocitózis, sejtosztódás, vagy a morfogenezis, és ehhez köthető a sejt polarizáció meghatározása is. Ezeknek a sejtbeli történéseknek a koordinálása 20-30 erősen konzerválódott aktin-kötő fehérjének, valamint sok sejt-specifikus aktin-kötő fehérjének, továbbá számos jeladó molekulának köszönhető. Ezeknek a faktoroknak a kombinált aktivitása tökéletes precizitással irányítja az aktin hálózat térbeli és időbeli szerveződését, és biztosítja a sejtire ható külső és belső ingereknek megfelelően a citoskeleton gyors átrendeződését.

Az aktin a mikrofilamentális hálózat fő alkotóeleme, amely az élő sejtben valamint *in vitro* körülmények között is két formában fordulhat elő. Az egyik a globuláris, vagy G-aktin, amely egy aktin monomer, a másik a filamentális, vagy F-aktin, amely a monomerek összekapcsolódásából kialakult polimer. Az aktin monomer szerkezetében két domén különíthető el, a közöttük elhelyezkedő hasadékból kation- ( $Mg^{2+}$  és  $Ca^{2+}$ ) és nukleotid kötő (ATP, ADP, vagy ADP+P<sub>i</sub>) helyek találhatóak. Az aktin filamentumok kialakulása három szakaszra osztható. Az első az úgynevezett nukleációs szakasz, amely néhány (kettő vagy három) aktin monomer összekapcsolódását jelenti. Az így kialakult mag (nukleusz) lesz a kiindulási pontja a filamentum kialakulás második szakaszának, a diffúziókontrollált elongációs fázisnak, amely folyamat során további monomerek beépülése történik meg. A harmadik szakaszra a környezet által meghatározott dinamikus egyensúly jellemző. Ebben az állapotban a filamentum mindkét végén megtörténik mind a monomerek asszociációja, mind a disszociációjuk, azonban a monomerek beépülése a filamentum szöges végén jellemzőbb, míg a monomerek leválása a hegyes végén gyakoribb. Mivel a filamentum két végén ezek a folyamatok eltérő kinetikával történnek, a filamentum hossza már nem változik, azonban a filamentumban egyfajta folyamatos belső mozgás tapasztalható (taposómalom, „treadmilling”).

Az aktin filamentumok kialakulását, egymáshoz viszonyított térbeli helyzetét számos aktin kötő fehérje határozza meg. Kötődésük során a filamentumban konformációs változás következik be és az így kiváltott hatás kihat a filamentumok mechanikai tulajdonságaira.

Az aktin monomer és polimer funkcionális tulajdonságait számos tényező befolyásolja, amelyek lehetnek különböző ionok, fémek, a kötött nukleotid hidrolitikus állapota, számos drog és aktin-kötő fehérje jelenléte.

A szabályozott és gyors nukleációt az aktin nukleációs faktorok határozzák meg, amelyek három csoportba sorolhatók. Az egyik csoport képviselője az Arp2/3 komplex, amely a filamentum oldalához kapcsolódik, majd az aktin plusz végének szerkezetét utánozva, egy sarjfilamentumot hoz létre, így egy elágazó filamentum hálózat alakul ki. A másik csoportot a Spire fehérje alkotja, amely 4 aktin monomerből alakít ki egy prenukleációs komplexet, amely a filamentum-növekedés kiindulási pontja. A harmadik csoportot a forminok képezik, amelyek elágazás nélküli filamentumokat alakítanak ki.

A forminoknak kitüntetett szerepük van a sejtek aktin citoskeletális rendszerének gyors újraszervezésében. Számos eukarióta szervezetben találtak forminokat, és három konzervatív régiót mutattak ki, amelyek nagyfokú homológiát mutattak a különböző eukarióta szervezetekben: a „formin homologia” FH1, FH2 és FH3 domént. A számos formin család közül talán a legjobban jellemzett a „Diaphanous-related” forminok (Dia), amelyek a fent említett domének mellett egyéb szabályozó régiókkal is rendelkeznek. A forminok funkcionális formája a két FH2 domén antiparalell módon történő összekapcsolódásából kialakuló FH2 dimer, amely aktin nukleáló hatással rendelkezik. A dimer kialakulásához szükség van egy – az FH2 domén N-terminálisán elhelyezkedő – linker régióra, amely az FH1 és FH2 doméneket köti össze és a dimer flexibilitását biztosítja.

## Célkitűzések

Munkánk első részében az mDia1-FH2 fragmentum előállítását terveztük elvégezni, ezért a rendelkezésre álló laboratórium feltételei alapján optimalizáltuk az adaptált expressziós rendszert.

A munkánk második szakaszában a formin hatására az aktin filamentumban bekövetkező dinamikai változások vizsgálatát tűztük ki célul, melyhez fluoreszcencia spektroszkópiai módszereket alkalmaztunk. A kísérletek során vizsgálni kívántuk, hogy mely tényezők befolyásolják a formin-aktin kölcsönhatás kialakulása után az aktin filamentumok konformációs változását, flexibilitását.

- Kísérleteinkben arra kerestük a választ, hogy milyen hatást gyakorol az mDia1-FH2 az IAEDANS (N-(iodoacetyl)-N'-(5-sulfo-1-naphthyl)ethylenediamine) fluorofórral jelölt aktin filamentumok fluoreszcencia életidejére.
- Az aktin filamentumok flexibilitásának formin-koncentrációtól való függésének vizsgálatát tűztük ki célul. A flexibilitások mértékének változását az IAEDANS-jelölt F-aktin fluoreszcencia lecsengésének élettartamában történő eltérések révén terveztük kimutatni, amelynek mérésére a fázisfluorimetria módszere alkalmas.
- Arra a kísérletek során felmerült kérdésre kerestük a választ, hogy a rendszerben jelen lévő teljes formin koncentráció, vagy a formin:aktin koncentráció aránya határozza-e meg a kialakuló formin hatást.
- Korábbi kísérleteink alapján kimutattuk azt, hogy a filamentum közegének ionerőssége hatással van a filamentum konformációjára. Fluoreszcencia anizotrópia lecsengés vizsgálattal arra kerestük a választ, hogy befolyásolja-e a környezet ionerősség változása a formin hatására az aktin filamentumban kialakuló flexibilitás változást.

## Alkalmazott módszerek

### *A fehérjék előállítás*

Az aktin preparálás első lépésében házi nyúl (*Oryctolagus cuniculus*) vázizomból aceton-extrahált izomforgácsot készítettünk. Ebből az aktin izolálása Spudich és Watt módszere alapján történt.

Az emlős (házi egér (*Mus musculus*)) mDia1-FH2 fragmentumot rekombináns GST-fúziós fehérje-expressziós rendszerben állítottuk elő, prokarióta sejtekben. A DNS fragmentumot tartalmazó pGEX-4-T3 típusú plazmidot *E. coli* BL21 (DE3)pLysS kompetens sejtekbe transzformáltunk. Az expressziót követően a GST-mDia fehérjefragmentumot affinitás kromatográfiás elválasztási módszert alkalmazva különítettük el, majd gélfiltrációs eljárással tisztítottuk, utána a fehérjét koncentráltuk. A G-aktin polimerizációját 10 mM KCl és 0,5 mM MgCl<sub>2</sub> (az ettől való eltérést jelezzük) hozzáadásával indítottuk el. Formint tartalmazó minta esetében a formint mindig a polimerizációt megelőzően adtuk a mintához. A formin tárolópufferének befolyásoló hatását kizárandó a tárolópuffer térfogatát mind a formint tartalmazó, mind a formin-mentes minták esetében a teljes térfogat 5 %-án tartottuk.

### *Az aktin fluoreszcens jelölése*

Az aktin polimerizációs tesztek elvégzéséhez N-(1-pirén)jodacetamiddal, a fluoreszcencia élettartam és anizotrópia mérésekhez IAEDANS jelölővel jelöltük az aktin Cys<sup>374</sup>-es aminosavát. A jelölési hatékonyságot fotometriás módszerrel határoztuk meg.

### *A fluoreszcencia élettartam és anizotrópia lecsengés mérése*

A fluoreszcencia élettartam és anizotrópia lecsengés méréseket ISS K2 típusú multifrekvenciás fázis-fluoriméterrel végeztük. A fluoreszcencia élettartam mérések során két-exponenciális lecsengés modellt és egykomponensű Gauss eloszlást használtunk, amelyeket a  $\chi^2$ -próbával határoztunk meg.

A kettős exponenciális élettartam vizsgálat során az átlagos fluoreszcencia élettartamot a

$$\tau_{\text{átl}} = \frac{\alpha_1 \tau_1^2 + \alpha_2 \tau_2^2}{\alpha_1 \tau_1 + \alpha_2 \tau_2} \quad (1)$$

egyenlet alapján számítottuk, ahol  $\tau_{\text{átl}}$  az átlagos fluoreszcens élettartam,  $\alpha_i$  és  $\tau_i$  az egyes amplitúdók és élettartamok.

#### *Az anizotrópia lecsengés mérése*

Az időfüggő anizotrópia  $r(t)$  értéke két exponenciális tag összegeként adható meg:

$$r(t) = r_1 e^{-t/\phi_1} + r_2 e^{-t/\phi_2} \quad (2)$$

ahol  $r_1$  és  $r_2$  a 0 időpontban mért anizotrópia értéke,  $\phi_1$  és  $\phi_2$  a fluorofór illetve az aktin molekula rotációs diffúzióját jellemző korrelációs idő.

A határanizotrópia 0 időpontban számított értéke az alábbi összefüggéssel adható meg az egyes amplitúdók értékeiből:

$$R_0 = r_1 + r_2 \quad (3)$$

Ha feltételezzük, hogy a fluorofór egy forgáskúpon belül mozoghat, akkor a forgáskúp félnyílásszöge ( $\Theta$ ) és az  $r_1$  és  $r_2$  amplitúdók viszonya az

$$\frac{r_1}{r_1 + r_2} = \frac{\cos^2 \Theta (1 + \cos \Theta)^2}{4} \quad (4)$$

egyenlettel jellemezhető, ahol  $r_1$  a rövidebb,  $r_2$  a hosszabb rotációs korrelációs időhöz tartozó amplitúdó. Az ilyen módon meghatározott félszög érték kapcsolatban van a fluorofór környezetében levő fehérjemátrix flexibilitásával, tehát alkalmas paraméter a fehérjének a fluorofór környezetét jellemző dinamikai sajátságainak a jellemzésére.

## Eredmények és következtetések

### *Az mDIA1-FH2 hatása az IAEDANS-aktin fluoreszcencia élettartamára*

A fehérjékhez kötött fluoreszcens jelölők alkalmazásával lehetőség nyílik a fehérjék konformációs változásainak nyomonkövetésére. Kísérleteinkben az aktin Cys<sup>374</sup> aminosavjához kötött IAEDANS fluoreszcens jelölő fluoreszcencia élettartamát vizsgáltuk, amely információval szolgált az aktin filamentum szerkezetében bekövetkező mDia1-FH2 okozta változásokat illetően.

A mérések során 20  $\mu$ M aktint polimerizáltunk különböző koncentrációjú mDia1-FH2 jelenlétében (0-5  $\mu$ M). A fluoreszcencia élettartam meghatározásánál a mérések során kapott adatok illesztéséhez egy-, két- és három exponenciális lecsengés modelleket, valamint Gauss-élettartam eloszlást használtunk, amelyek közül a két exponenciális lecsengés modell és a Gauss-élettartam eloszlás bizonyult a legpontosabbnak. Az eredmények –mindkét analitikai módszerrel kiértékelve egybevégtően azt mutatták, hogy az IAEDANS jelölő fluoreszcencia élettartama mDia1-FH2 jelenlétében 20 ns-ről ~18,5 ns-ra csökkent. A fluoreszcencia élettartam csökkenése 500 nM mDia1-FH2 koncentrációig a formin koncentrációjától függőnek bizonyult, e fölött a koncentráció fölött azonban attól független volt. A formin hatására történt fluoreszcencia élettartamban bekövetkező változás szerint tehát az mDia1-FH2 megváltoztatta az aktin filamentum Cys<sup>374</sup>-jének a mikrokörnyezetét.

### *Az mDia1-FH2 aktin filamentumok dinamikai tulajdonságaira gyakorolt hatása*

A filamentumokban lejátszódó, formin indukálta konformációs változások kimutatása céljából az IAEDANS-szel jelölt aktin filamentum jelölőinek fluoreszcencia anizotrópia lecsengését vizsgáltuk meg. Ezzel a vizsgálattal információt kaphattunk a filamentumban elhelyezkedő protomerek mozgásáról.

A méréseket 2 és 100 MHz közötti tartományban végeztük. Az így nyert frekvenciafüggő fázis és moduláció értékeket kétkomponensű exponenciális illesztéssel vizsgáltuk (2. *egyenlet*). A vizsgálat során így két rotációs korrelációs időt határoztunk meg. A rövidebb korrelációs időhöz ( $\phi_2$ ) a jelölőnek a fehérjéhez viszonyított mozgását rendeltük hozzá, míg a hosszabb ( $\phi_1$ ) a fehérjemátrix szegmentális mozgására jellemző paraméter. A  $\phi_2$ -höz tartozó értékek a 2-4 ns-os tartományba estek és a méréseink alapján minimális formin koncentrációfüggést mutattak.

A hosszabb rotációs korrelációs idő 700 ns volt a formin nélküli minták esetében, míg 500 nM formin jelenlétében 100 ns-ra csökkent és a formin koncentrációjától független maradt e felett a

koncentráció felett. A hosszabb rotációs korrelációs idő fordított arányban áll az aktin filamentumok flexibilitásával. Ezek alapján elmondható, hogy formin hatására a rotációs korrelációs időben bekövetkező csökkenés szabadabb szegmentális mozgást jelent, amelyet a szomszédos protomereket összetartó fizikai-kémiai kötések lazulása, gyengülése okozhat. A szomszédos protomerek között levő kapcsolat tehát lazábbá válik, amelynek következtében a filamentum flexibilitása megnövekszik.

A rotációs korrelációs idők amplitúdói ( $r_1$  és  $r_2$ ) ugyancsak formin koncentrációfüggőnek bizonyultak, amely azt jelezte, hogy az anizotrópia lecsengés két rotációs módjának relatív eloszlása is megváltozott a formin kötődésének következtében.

A mDia1-FH2 jelenlétében a 0 időpontban számított határanizotrópia ( $R_0$ ) (3. egyenlet) alacsonyabb volt formin jelenlétében, mint annak hiányában. Az  $R_0$  formin függése jól kifejezett volt 500 nM mDia1-FH2 koncentráció alatt, ahol az értéke 0,265-re csökkent. E felett a formin koncentráció felett azonban az értéke nem változott. A  $R_0$  értékének csökkenése a fluorofór körüli fehérjeszerkezet flexibilisebbé válására utal, vagyis rámutat a formin okozta lazító hatásra a Cys<sup>374</sup> mikrokörnyezetében.

A kúp félnyílásszöge ( $\Theta$ ), amelyben a Cys<sup>374</sup>-nél IAEDANS jelölő bolyongó mozgást végez (4. egyenlet), nagyobb bizonyult az mDia1-FH2 jelenlétében, mint anélkül, és formin koncentrációtól való függést mutatott, hasonlóan a hosszabb korrelációs idő, illetve a 0 időpontban számított határ anizotrópia ( $R_0$ ) vizsgálata során tapasztaltakhoz.

A formin jelenlétében mért nagyobb félnyílásszög értékek megerősítik a fluoreszcencia élettartamok és  $R_0$  értékek formin függéséből származó következtetésünket, mely szerint az mDia1-FH2-vel együtt polimerizált aktin filamentumban elhelyezkedő fluoreszcens jelölő mikrokörnyezete flexibilisebbé vált.

#### *Az aktin koncentráció és a formin hatás kapcsolata*

A 20  $\mu$ M aktin jelenlétében mért fluoreszcencia paraméterek ~500 nM mDia1-FH2 koncentrációig formin függőnek mutatkoztak, majd e fölött a koncentráció fölött attól függetlenek voltak. Felmerült a kérdés, hogy mi okozhatja ezt a függést: vajon a formin:aktin koncentráció aránya (1:40), vagy a teljes formin koncentráció (500 nM) lehet felelős a tapasztalt hatásért. Újabb fluoreszcencia kísérletek eredményei alapján kijelenthető, hogy 500 nM felett a fluoreszcencia paraméterek formin koncentráció függése elhanyagolhatónak bizonyult. A legnagyobb formin hatást okozó legkisebb formin koncentráció független volt az aktin koncentrációjától, ez azt mutatja, hogy maximális formin hatás érvényesülését nem a formin:aktin koncentráció aránya, hanem a teljes formin koncentráció határozza meg.



### *A formin hatás ionerősség függése*

Kimutattuk, hogy az mDia1-FH2 hiányában a hosszabb rotációs korrelációs idő független volt az ionerősségtől. Az mDia1-FH2 aktin filamentumhoz kötődése a hosszabb rotációs korrelációs idő csökkenését eredményezte, de ennek a paraméternek a magasabb ionerősség mellett tapasztalt változása csak a fele volt az alacsony sótartalom esetében mért értékeknek.

Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a formin-aktin kölcsönhatások kialakításában fontos szerepet tölthetnek be a fehérjék között kialakuló elektrosztatikus kölcsönhatások is. Magasabb ionerősség mellett feltételezhetően azért alakul ki gyengébb kötés, mert az oldat hatása leárnyékolja a fehérje csoportok elektrosztatikus kölcsönhatásait.

### *Az eredményeink szerepe és jelentősége az aktin citoskeleton szabályozásában*

A forminok, mint aktin nukleációs faktorok, elsőként kerülnek kapcsolatba a kialakuló aktin filamentummal. Az egyes fehérje struktúrák térbeli és időbeli kialakításának szabályozásában meghatározó lehet a nukleációs faktorok kötődése során kifejtett konformáció módosító hatásuk. A szerkezeti módosulást a kötés következtében kialakuló allosztérikus hatás okozhatja. Így annak ellenére, hogy a nukleációs faktor a filamentum meghatározott pontjához kötődik, megváltoztatja az egész filamentum konformációs állapotát. Ebből következően az aktin filamentumok azon túl, hogy strukturális elemei a sejteknek, a továbbiakban információ továbbítására alkalmas csatornaként vesznek részt a sejtek működésében.

## Összefoglalás

A munkánk során az mDia1-FH2 fragmentum aktin filamentum flexibilitására gyakorolt hatásának vizsgálatát tűztük ki célul. Ennek első lépéseként a fehérjefragmentum előállításánál alkalmazott fehérjeexpressziós rendszert optimalizáltuk a helyi molekuláris biológiai labor adottságaihoz, mely során a rendszeren eszközölt változtatások hatékonyabb expresszálást tettek lehetővé.

- Az mDia1-FH2-vel végzett vizsgálatok alkalmával kimutattuk, hogy az aktin filamentumhoz kötődő fluoreszcens jelölő fluoreszcencia élettartama a formin kötés hatására lecsökkent, amely szerint megváltozott a jelölő közvetlen mikrokönyezete.
- Az anizotrópia lecsengés vizsgálatok alátámasztották, hogy a forminok az aktin filamentumok szegmentális mozgását befolyásolták. A szomszédos protomerek közti fizikokémiai kapcsolatok gyengülése révén az aktin filamentumok flexibilitása megnőtt. Kimutattuk, hogy ez a változás 500 nM-ig a formin koncentrációjától függő folyamatnak bizonyult. Ez a hatás 500 nM felett azonban független volt a formin koncentrációjától. Ezek alapján a fehérjének az aktin filamentum hegyes végéhez való kötődése az egész filamentumban, vagy annak számottevő részében konformációs változásokat okozott.
- Bebizonyítottuk, hogy a forminok aktin filamentumot rugalmasabbá tevő hatása független az aktin koncentrációjától. Ezt követően meghatároztuk egy mDia1-FH2 dimer molekula minimális hatótávolságát. E szerint egy formin dimer a forminnal kötött aktin filamentum szöges végétől számítva legalább 160 protomer konformációját volt képes megváltoztatni. Ez a változás a filamentum flexibilitásának növekedésében nyilvánult meg, amelyet a hosszú hatótávolságú allosztérikus kölcsönhatások okoztak.
- A környezet ionerősségét változtatva meghatároztuk a forminok hatásának ionerősségtől való függését, ennek alapján a forminok hatása magasabb ionerősség mellett kisebb volt.

## Az értekezés alapjául szolgáló, nemzetközi folyóiratban megjelent tudományos közlemények

**Papp, G.**, Bugyi, B., Ujfalusi, Z., Barkó, Sz., Hild, G., Somogyi, B. and Nyitrai, M.: Conformational Changes in Actin Filaments Induced by Formin Binding to the Barbed End. *Biophys. J.* vol.:91, 2564-2572, 2006. IF: 4.584

Bugyi, B., **Papp, G.**, Hild, G., Lőrinczy, D., Nevalainen, E. M., Lappalainen, P., Somogyi, B. and Nyitrai, M.: Formins regulate actin filament flexibility through long-range allosteric interactions. *J. Biol. Chem.*, Vol.:281, No.:16, 10727-10736, 2006. IF: 6,355

## Az értekezéshez kapcsolódó poszterek, előadások

**Papp, G.**, Bugyi, B., Barkó, Sz., Ujfalusi, Z., Pesti, M., Nyitrai, M. és Somogyi, B.: A forminok hatása az aktin filamentum konformációs és dinamikai tulajdonságaira. 36. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2006. május 23-26. (Poszterszekcióból kiválasztva, előadás)

Bugyi, B., **Papp, G.**, Ujfalusi, Z., Barkó, Sz., Nyitrai, M. and Somogyi, B.: Formin caps and cramps on actin filaments: A possible mechanism to regulate the formation of cytoskeletal protein complexes. 8th International Symposium on Instrumental Analysis, Graz, Ausztria. 2005. szeptember 25-28.

Bugyi, B., **Papp, G.**, Barkó, Sz., Ujfalusi, Z., Nyitrai, M. és Somogyi, B.: A formin homológ 2 domén hatása az aktin filamentumok dinamikájára. A Magyar Biofizikai Társaság XXII. Kongresszusa, Debrecen, 2005. június 26-29.

Bugyi, B., **Papp, G.**, Ujfalusi, Z., Hild, G. and Nyitrai, M.: The FH2 domain of Diaphanous Related formin mDia1 affects the dynamic properties of actin filaments. Meeting of International Research Scholars, Mérida, Mexikó, 2005. június 22-25.

Bugyi, B., **Papp, G.**, Ujfalusi, Z., Barkó, Sz., Lőrinczy, D., Somogyi, B. és Nyitrai, M.: A forminok szerepe az aktin citoszkeleton szabályozásában. Magyar Biokémiai Egyesület 2006. évi Vándorgyűlése, Pécs, 2006. augusztus 30 - szeptember 2.

Bugyi, B., **Papp, G.**, Hild, G., Lőrinczy, D., Ujfalusi, Z., Barkó, Sz., Somogyi, B. and Nyitrai, M.: Formins regulate actin filament flexibility through long-range allosteric interactions. EMBO/HHMI Central European Scientists Meeting, Dubrovnik, Horvátország, 2006. június 15-17.

Bugyi, B., **Papp, G.**, Lőrinczy, D., Vig, A., Kardos, R., Nevalainen, E. M., Lappalainen, P., Somogyi, B., Hild, G. and Nyitrai, M.: The effects of formins on the conformation of actin filaments. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Biophysical Society, Baltimore, MD, Egyesült Államok, 2007. március 3-7.

Bugyi, B., **Papp, G.**, Lőrinczy, D., Vig, A., Kardos, R., Nevalainen, E. M., Lappalainen, P., Somogyi, B., Hild, G. and Nyitrai, M.: A possible novel mechanism for the regulation of the cytoskeleton by actin nucleation factors. Alpbach Workshop on Molecular Motors, Alpbach, Ausztria, 2007. március 24-30.

### Az értekezésben nem szereplő nemzetközi folyóiratban megjelent tudományos közlemények

**Papp, G.**, Bugyi, B., Ujfalusi, Z., Halasi, Sz. and Orbán, J.: The effect of pH on the thermal stability of  $\alpha$ -actin isoforms. *J. Therm. Anal. Cal.* Vol.:82 281-285, 2005. IF: 1,478

Bugyi, B., **Papp, G.**, Halasi, Sz. and Visegrády, B.: The effect of toxins on the thermal stability of actin filaments by differential scanning calorimetry. *J. Therm. Anal. Cal.* Vol.:82 275-279, 2005. IF: 1,478

Orbán, J., Halasi, Sz., **Papp, G.**, Barkó, Sz. and Bugyi, B.: Thermodynamic characterization of different actin isoforms. *J. Therm. Anal. Cal.* Vol.:82 287-290, 2005. IF: 1,478

Halasi, Sz., **Papp, G.**, Bugyi, B., Barkó, Sz., Orbán, J., Ujfalusi, Z. and Visegrády, B.: The effect of pyrene labelling on the thermal stability of actin filaments. *Thermochimica Acta* 445 185-189, 2006. IF: 1,161

Blaskó, Á., Belágyi, J., Dergez, T., Deli, J., **Papp, G.**, Vágvölgyi, Cs. and Pesti, M.: Effect of polar and non-polar carotenoids on *Xanthophyllomyces dendrorhous* membranes by EPR. *Eur Biophys J.* Vol.:37 1097-104, 2008 IF: 1,825

### Az értekezéshez nem kapcsolódó poszterek, előadások

Gazdag, Z., Bonnefoy, N., Belágyi, J., **Papp, G.** and Pesti, M.: The sensitivity of respiratory-deficient *Schizosaccharomyces pombe* mutants to heavy metal and oxidative stress. 13<sup>th</sup> International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Balatonfüred, 2002. október 9-11.

Gazdag, Z., Farkas, N., Belágyi, J., **Papp, G.**, and Pesti, M.: Alterations in the glutathione defence system of respiratory-deficient *Schizosaccharomyces pombe* mutants. XXXIth Annual Conference on Yeasts, SAS Congress Centre, Smolenice, Szlovákia, 2003. május 19-21.

Gazdag, Z., Farkas, N., Belágyi, J., **Papp, G.**, Takács, K., Rácz, T. and Pesti, M.: Altered Cadmium sensitivity of respiratory deficient *Schizosaccharomyces pombe* mutant. 14<sup>th</sup> International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Balatonfüred, 2003. október 9-11.

Orbán, J., Halasi, Sz., **Papp, G.**, Barkó, Sz. and Bugyi, B.: Thermodynamic characterization of different actin isoforms. 16. Ulm-Freiberger Kalorimetrietage, Freiberg, Németország, 2005. március 16-18.

**Papp, G.**, Bugyi, B., Ujfalusi, Z., Halasi, Sz. and Orbán, J.: The effect of pH on the thermal stability of  $\alpha$ -actin isoforms. Ulm-Freiberger Kalorimetrietage, Freiberg, Németország, 2005. március 16-18.

Bugyi, B., **Papp, G.**, Halasi, Sz. and Visegrády, B.: The effect of toxins on the thermal stability of actin filaments as revealed by differential scanning calorimetry. Ulm-Freiberger Kalorimetrietage, Freiberg, Németország, 2005. március 16-18.

Halasi, Sz., **Papp, G.**, Bugyi, B., Barkó, Sz., Orbán, J., Ujfalusi, Z. and Visegrády, B.: The effect of pirene labelling on the thermal stability of actin filaments. Ulm-Freiburger Kalorimetrietage, Freiberg, Németország, 2005. március 16-18.

Ujfalusi, Z., Barkó, Sz., **Papp, G.**, Nyitrai, M. és Somogyi, B.: Élesztő aktin izolálása és karakterizálása spektroszkópai módszerekkel. XXXV. Membrántranszport Konferencia, Sümeg, 2005. május 24-27.

Ujfalusi, Z., Barkó, Sz., **Papp, G.**, Nyitrai, M. and Somogyi B.: The characterization of yeast actin by biophysical methods. EMBO Young Investigator Programme PhD Course, Heidelberg, Németország, 2005. szeptember 4-11.

Horváth, E., **Papp, G.**, Blaskó, Á., Belágyi, J., Vágvölgyi, Cs. and Pesti, M.: Characterization of a carotenoid deficient mutant strain of *Phaffia rhodozyma*. Annual Meeting of the Hungarian Society for Microbiology, Keszthely, Magyarország, 2006. október 18-20. (Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, 53:276, 2006.)

A cikkek összesített impakt faktora: 18,359

