

A MAGYAR
TUDOMÁNY
ÜNNEPE



Magyar Tudományos
Akadémia

Bioinformatika 2019

A Magyar Tudományos Akadémia Bioinformatikai Osztályközi Állandó Bizottsága
és a Magyar Bioinformatikai Társaság tudományos konferenciája

2019. november 15.

Természettudományi Kutatóközpont
földszinti nagy előadó terem
1117 Budapest, Magyar Tudósok körútja 2.

Program

Délelőtti szekció, elnök: Pongor Sándor

10:00 – 10:05 **Köszöntő (Pongor Sándor)**

10:05 – 10:30 **Ladunga István**

Department of Statistics and Department of Biochemistry, University of Nebraska-Lincoln, NE, USA
Hogyan kezeljük bizonytalanságot, hibát és torzításokat high-throughput biológiai kísérletekben?

10:30 – 10:55 **Kalmár Lajos**

Cambridge-i Egyetem, Állatorvostudományi Kar, Egyesült Királyság

Antibiotikum rezisztencia gének kimutatása és követése komplex mikrobiológiai közösségekben

10:55 – 11:20 **Bagyinka Csaba**

Szegedi Biológiai Központ, Biofizikai Intézet

“SVD clustering”, egy új, SVD algoritmuson alapuló képanalizáló és pixelcsoportokba rendező módszer (Modellek és Raman mikro-spectroszkópiai példák)

11:20 – 11:45 **Gellért Ákos**

Agrártudományi Kutatóközpont, Állatorvostudományi Intézet

Szerkezeti bioinformatika alkalmazása a növény, állat és humán virológiai kutatások szolgálatában

11:45 – 12:10 **Nagy G. László**

Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, Szintetikus és rendszerbiológiai Egység

Soksejtűségtől a biotechnológiai alkalmazásokig: összehasonlító -omikák a gombák világában.

12:10 – 12:50 **Ebédszünet**

Délutáni 1. szekció, elnök: Patthy László

12:50 – 13:15 Szüts Dávid

Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet

Összetett mutagenikus folyamatok biológiai hátterének feltárása kísérletes és tumorszekvenálási adatok elemzésével

13:15 – 13:40 Papp Balázs

Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, Szintetikus és rendszerbiológiai Egység

A metabolom evolúciója élesztőkben

13:40 – 14:05 Solymosi Norbert

Állatorvostudományi Egyetem, Bioinformatikai Központ

Metagenomikai vizsgálatok

14:05 – 14:30 Sebestyén Endre

Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutat Intézet

A splicing dereguláció vizsgálata információelméleti módszerekkel

14:30 – 14:50 Kávészünet

Délutáni 2. szekció (fiatal kutatók előadásai) elnök: Simon István

14:50 – 15:05 Kontra Levente

Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóintézet

Teljes genom és ampikon szekvenálás asszisztált nyúl ERE rezisztencia nemesítés

15:05 – 15:20 Nagy Ádám

Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet

Mutáció és génextpresszió összekapcsolása vastagbél daganatokban

15:20 – 15:35 Sváb Domonkos

Agrártudományi Kutatóközpont, Állatorvos-tudományi Intézet

Egy enterális patogéneket fertőző új P2-szerű bakteriofág genomikai és filogenetikai jellemzése

15:35 – 15:50 Györkei Ádám

Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, Szintetikus és rendszerbiológiai Egység

Escherichia coli fehérje aggregációjának szisztematikusan vizsgálat in vivo körülmények között

15:50 – 16:05 Fekete János Tibor

Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet

ROC elemzés a terápiás válasz biomarkereinek azonosítására

16:05 – 16:20 Nagy Gergely

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

A PPAR γ DNS-kötését meghatározó cisz és transz faktorok hierarchiájának vizsgálata

Előadások kivonatai

“SVD clustering”, egy új, SVD algoritmuson alapuló képanalizáló és pixelcsoportokba rendező módszer (Modellek és Raman mikro-spektroszkópiai példák)

Szalontai Balázs¹, Debreczeny Mónika², Fintor, Krisztián³ és Bagyinka Csaba¹

¹Szegedi Biológiai Központ, Biofizikai Intézet

²BOKU-VIBT Imaging Centre, University of Natural Resources and Life Sciences, Vienna, Austria

³Szegedi Tudományegyetem, TTIK, Ásványtani, Geokémiai és Kőzettani Tanszék ‘Vulcano’ Kőzettani és Geokémiai Kutatócsoport

Az előadásban egy új képanalizáló módszert (SVD-clustering) mutatunk be. Először az SVD faktorizáció amplitúdó vektorait ($V_1 \dots V_i$) használtuk fel képek készítésére. A V_i vektorok tartalmazzák a mikroszkópos kép összes pixelét, ezért képekké konvertálva vizuálisan mutatják be az SVD analízis bázis spektrumainak ($U_1 \dots U_i$) eloszlását a mikroszkóp felvételen. Ezek a képek a(z) első, második, harmadik rendű) változásokat mutatják be a mintákon. Ezt a képi ábrázolást egy csoportba rendező (clustering) módszerrel egészítettük ki. Ehhez az SVD analízisből meghatározható (szignifikáns, vagy effektív, ne) számú V_i vektort vettünk számításba. A V_i vektorokat mint koordinátavektorokat használtuk, így minden képpontot transzformáltunk egy n dimenziós térbe. Az n dimenziós térben így egy pontcsoportot kaptunk. A csoportokba rendezést ezen a pontcsoporton hajtottuk végre.

Az eljárás (SVD clustering) univerzális, bármilyen mérésre alkalmazható ahol az adatokat valamilyen külső paraméter függvényében (pl. idő, térbeli koordináták, hőmérséklet, koncentráció, stb.) vesszük fel. Következésképpen a módszer nem csak olyan képek esetében alkalmazható, ahol a kép pontok mögött spektrumok vannak, hanem bármilyen 2D vagy akár 3D (pl. MRI vagy CT) képalkotás esetében is, amennyiben a képeket valamilyen paraméter függvényében veszik fel.

Az eljárás először modelleken mutatjuk be, megmutatjuk a lehetőségeket és a korlátokat (különös tekintettel a mérési zajokra), különös tekintettel a kapott csoportok értelmezésére. Két konkrét minta Raman spektroszkópiai képein a módszer alkalmazhatóságát mutatjuk be gyakorlati mérések esetében.

Szerkezeti bioinformatika alkalmazása a növény, állat és humán virológiai kutatások szolgálatában

Gellért Ákos

Agrártudományi Kutatóközpont, Állatorvostudományi Intézet

Összefoglaló előadásomban két növény, két állat és egy humán virológia példán fogom bemutatni, hogy a szerkezeti bioinformatika milyen hatékonyan tudja segíteni a genomikai és molekuláris biológiai vonatkozású virológiai kutatásokat. Mindegyik példában közös, hogy a vizsgált fehérjék szerkezetét fehérje szerkezet jósló alkalmazásokkal állítottam elő. Ezen kívül fehérje-fehérje összekötést és molekuladinamikai (MD) szimulációt is alkalmaztam egy-egy probléma megoldásához. A növény virológiai példákban bemutatom, hogy az uborka mozaik vírus köpenyfehérje felszínén egy glutamát-arginin csere egy nem várt nagyon erős kölcsönhatást vált ki a fertőzött növény ATP-szintázának F1 motor komplexével. MD szimulációk segítségével arra is fényt derítettünk, hogy ugyanennek a növényi vírusnak a siRNS kötő fehérjeje (2b) foszforilációja egyszerre felelős a siRNS kötésért és a kérdéses fehérje sejten belüli elhelyezkedéséért. A paramyxoviridae családba tartozó három különböző genocsoportba sorolt pikkelyes-hüllő ferlavírusok patogenitásában jelentős eltérés van. Ehhez kapcsolódóan

feltételezhető, hogy a csoportok közötti eltérés részben a virion felszínén található, a fúzióért (F) és a kötődésért (HN) felelős glikoproteinek szerkezeti és funkcionális különbségeire vezethető vissza. Egy másik állat virológiai példában felvillantom, hogy az NGS technikával azonosított új denevér calicivírusok virionja miben tér el a legjobb templátaikhoz képest. Utolsó példaként pedig bemutatom, hogy az 1-es típusú humán astrovírus törzsek kapszid fehérjéin végzet evolúciós elemzés eredményei hogyan jeleníthetők meg a fehérje modellen és hogy ezek hogyan tölthetők meg szerkezeti biológiai jelentésekkel.

Antibiotikum rezisztencia gének kimutatása és követése komplex mikrobiológiai közösségekben Lajos Kalmar, Srishti Gupta, Iain R L Kean, Xiaoliang Ba, Liz Lay, Ruby Coates, Andrew J Grant, Mark A Holmes

Cambridge-i Egyetem, Állatorvostudományi Kar, Egyesült Királyság

Az emberi és állati fertőző betegségek több mint felét baktériumok okozzák és ezen fertőzések okozói között növekvő arányban találunk antibiotikumra rezisztens változatokat. A rezisztencia kialakulásáért számos különböző gén tehető felelőssé, terjedésüket pedig nagyban segíti, hogy ezek a gének legtöbbször mobil genetikai elemeken (pl. plazmid) kódoltak. Az új generációs szekvenálás a mikrobiológiában forradalmi változást hozott, de eddig az ezen alapuló metagenomikai (komplex mikrobiológiai közösségek genetikai állományának egyszerre történő analízise) módszerek nem voltak alkalmasak a fizikailag külön DNS szálon kódolt elemek (esetünkben a bakteriális genom és a plazmid) összekapcsolására.

Az általunk kifejlesztett laboratóriumi módszer és a hozzá kapcsolódó komplex bioinformatikai kiértékelés lehetővé teszi, hogy tenyésztés nélkül, közvetlenül a komplex mikrobiológiai közösséget vizsgálva határozzuk meg annak összetételét és a talált rezisztencia géneket a gazda faj(ok)hoz rendeljük.

Az előadásban, elsősorban a kifejlesztett módszer bioinformatikai vonatkozású kihívásai és az azokra alkalmazott megoldások lesznek ismertetve. Röviden bemutatásra kerülnek az eredmények az első projektünkben melyben a módszert 5-5 hagyományos és organikus sertés-farmról származó 100 mintát vizsgálatában használtuk fel.

Hogyan kezeljük bizonytalanságot, hibát és torzításokat high-throughput biológiai kísérletekben?

Elisa Salas¹, Jiang Shu¹, Mátyás Cserhádi¹, Donald P. Weeks² és István Ladunga^{1,2}

¹*Department of Statistics and*

²*Department of Biochemistry, University of Nebraska-Lincoln, NE, USA.*

Ugyanaz a high-throughput biológiai kísérlet rendkívül eltérő módon értelmezhető többek között a transzkripció szabályozásánál. A génreguláció ágenseit kromatin immunoprecipitációval és szekvenálással (ChIP-seq) térképezik a genomokra rendkívül zajos és nem megfelelően replikált kísérletekben. Az ilyen eredmények korrektt és torzítatlan kommunikációja még megoldatlan probléma. Mintegy 30000 cikkben mester regulátoroknak tulajdonítják a génszabályozás oroszlánrészét. Az ilyen „vonzó” de túlegyszerűsített magyarázatok el-
lentmondanak egymásnak, nem felelnek meg a méréseknek, és evolúciós zsákcát jelentenek. Ezzel szemben az általunk bemutatott pluralisztikus és sztochasztikus génszabályozás alkalmas a komplexitás növelésére és adaptációra, összhangban van a ChIP-seq térképezésekkel, a sztochasztikus génextpresszióval és fehérje-DNS interakciókkal.

Soksejtűségtől a biotechnológiai alkalmazásokig: összehasonlító -omikák a gombák világában.

Nagy G. László

Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, Szintetikus és rendszerbiológiai Egység

A gombák funkcionális és ökológiai szempontból az egyik legdiverzebb eukarióta csoport, hatalmas biotechnológiai potenciállal. Az új generációs szekvenálási technológiák széleskörű elterjedésével a gombák volt az az eukarióta csoport amelyben leggyorsabban felfutottak nagyléptékű genomsekvenciális projektek. Ennek eredményeként, több tíz vagy száz fajt tartalmazó összehasonlító adatsorok összeállítása elől elgördültek az akadályok, nem úgy ezek elemzése elől, amely új bioinformatikai módszerek fejlesztését tette szükségessé. Napjainkra, köszönhetően alkalmas módszerek megjelenésének, az is körvonalazódott, hogy genomsekvenciák elemzése önmagában nem tud teljes képet adni számos biotechnológiai szempontból jelentős gomba jelleg genetikai hátteréről, szükségessé téve különböző nagy áteresztőképességű módszerek kombinálását. Ebben az előadásban kutatócsoportom érdeklődési területeinek példáján keresztül bemutatom a gomba evolúciós genomika evolúcióját, az első genomsekvenciák megjelenésétől, több száz genomot tartalmazó adatsorok elemzésének kihívásain keresztül a génszabályozási hálózatok high-throughput rekonstrukciójáig, valamint ezek alkalmazását a gombák soksejtűségének és lignocellulóz lebontó képességének megértésére.

A metabolom evolúciója élesztőkben

Papp Balázs

Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, Szintetikus és rendszerbiológiai Egység

A központi anyagcserehálózat funkciója és szerkezete az egész élővilágban erősen konzervált. De vajon az anyagcsere működéskének kvantitatív részletei, pl. a metabolitok koncentrációi is nagy hasonlóságot mutatnak a fajok között? A metabolomikai technikák gyors fejlődésével lehetőség nyílt a metabolitkoncentrációk (metabolom) rendszerszintű meghatározására és így az anyagcsere evolúcióját új nézőpontból vizsgálhatjuk. Jelen munkában 9 közel rokon élesztőfaj 26 populációjának metabolomját hasonlítottuk össze filogenetikai módszerekkel. A metabolitkoncentrációk nagy különbségeket mutattak még közel rokon populációk között is, különösen a *Saccharomyces* fajon belül, ahol egyes populációk az emberi környezethez alkalmazkodtak (domesztikáltak). Több metabolitot is azonosítottunk, amelyek hasonló módon változtak a különféle domesztikált élesztőkben, ami parallel evolúciót jelez. Végül kimutattuk, hogy a *Saccharomyces* populációk közti metabolomikai változás mértéke összefügg a génkészleteikben tapasztalt különbségek mértékével, ami az anyagcsere és a genom evolúció újfajta kapcsolatára utal. Munkánk rávilágít az anyagcsere eddig nem vizsgált filogenetikai diverzítására és új információval szolgál iparilag fontos mikrobák anyagcserejének hasonlóságaiba.

A splicing dereguláció vizsgálata információelméleti módszerekkel

Szikora Péter¹, Sebestyén Endre²

¹ Pázmány Péter Katolikus Egyetem – Információs Technológiai és Bionikai Kar, Budapest, Magyarország,

² Semmelweis Egyetem – I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest, Magyarország

A humán gének döntő többsége egynél több RNS splice variánst képes kifejezni adott genomi lókusztól az alternatív splicing folyamán. Az alternatív splicing folyamata a transzkripcióhoz hasonlóan igen pontosan szabályozott folyamat, amelyért elsősorban a RNS kötő splicing faktor fehérjék felelősek. Ennek során a végleges érett RNS különféle exon kombinációkat tartalmazhat, befolyásolva az RNS stabilitását, a translációt és a végleges aminosav sor-

rendet. Az alternatív splicing vizsgálata során általában azt vizsgáljuk, hogy az adott sejt, szövetre, genotípusra jellemző splicing mintázat hogyan változik különböző kezelések vagy mutációk hatására. Emellett azonban lehetőség van arra is, hogy a splicing de-regulációját vizsgáljuk, amelynek során a splicing variánsok egymáshoz való aránya véletlenszerűbb lesz különféle mintacsoportok között. Ezt a jelenséget splicing zajnak is nevezzük.

Munkánk során az információelméletből ismert Shannon entrópiát felhasználva új mérőszámot fejlesztettünk a splicing véletlenszerűségének karakterizálására. Vizsgáltuk az splicing entrópia reprodukálhatóságát különféle transzkriptom annotációk alapján. A mérőszámot teszteltük normál és splicing faktor mutáns daganatos mintákban is. Feltételezésünk szerint e daganatos mintákban a splicing de-regulációja legalább olyan jelentős, ha nem jelentősebb, mint a domináns splicing variánsok mintázatának konzisztens megváltozása. A fejlesztett módszert open source R/Bioconductor csomag formájában tervezzük publikálni.

Metagenomikai vizsgálatok

Solymosi Norbert

Állatorvostudományi Egyetem, Bioinformatikai Központ

A környezeti, illetve szöveti minták mikrobiótájának vizsgálati lehetőségeit jelentősen javítják az újgenerációs szekvenálásra támaszkodó metagenomikai vizsgálatok, ezekből hármat mutatok be előadásomban.

Kutatásaink során különböző állatfajok környezetéből, illetve szervezetéből származó minták metagenomikai elemzésével, mikrobiom-profilok összehasonlítása mellett, ismerten jelenlévő vagy újonnan megjelenő kórokozók azonosítását célozzuk meg. Egyik ilyen vizsgálatunk mézelő méhek bél-mikrobiomjának klimatikus környezettől és szezonális hatásoktól való függésére irányult: így nem csak a profilváltozást tudtuk megfigyelni, de az *Apis mellifera* filamentous vírus csaknem teljes genomját is azonosítottuk.

Az antibiotikum-rezisztencia mind a humán-, mind az állategészségügyben napjaink egyik legnagyobb kihívása. A rezisztencia-gének átjutása kórokozó baktériumokba - horizontális géntranszfer útján - ronthatja az antibakteriális kezelések hatékonyságát. Hazai piacokon kapható nyerstej-rezisztómok vizsgálatában azt találtuk, hogy egyes rezisztencia-gének teljes hosszban jelen vannak. Ráadásul némelyiküket mobilis genetikai elemként azonosítottuk.

A metagenomikában alkalmazott taxon-klasszifikációs eljárások kapcsán - mint módszertani kutatásunk során kiderült - számos hibás besorolási okot mutattak be a szakirodalomban. Emellett a fehérje- és nukleotid-adatbázisok klasszifikációs hatásának olykor jelentős következményeire eddig kisebb figyelem irányult. Vizsgálataink eredményei azt jelzik, hogy a fehérje-adatbázisok alkalmazása különös gondosságot igényel a kutatóktól.

Összetett mutagenikus folyamatok biológiai hátterének feltárása kísérletes és tumorszekvenálási adatok elemzésével

Szüts Dávid

Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet

A szomatikus genom mutációk keletkezésének megértéséhez fontos adathalmazt szolgáltat nagy mennyiségű tumormintának az utóbbi években elvégzett teljes genom- vagy exomszekvenálása. A detektált mutációk matematikailag származtatott mintázatokba ('COSMIC signature') sorolhatók, melyek mögött különböző mutagenikus biológiai folyamatok állhatnak: főként DNS-károsító környezeti hatások vagy a DNS-javító folyamatok működési zavarai. A mutációs mintázatok és a DNS-hibajavítás kapcsolatainak bizonyítására teljes genomszekvenálást végeztünk izogenikus vad típusú és génkiűtött sejt vonalakon. Bizonyítottuk,

hogy a homológ rekombináció hiányát pontosan mutatja az egyik tumorokból definiált báziszubsztitúciós mintázat (signature 3). A hibás bázispárosodást javító mismatch repair hiányában is egységes mutációs spektrumot észleltünk kísérletileg, bár tumorszekvenciákban a mismatch repair hiányához 6-7 mintázatot is társítottak. Ezen ellentmondás feloldásához újraelemztük a mismatch repair hiányos tumorgenom, tumorexom és sejtenyészetes szekvenálási adatokat, és nemnegatív mátrix faktorizáció segítségével megmutattuk, hogy két új mutációs mintázat keveréke minden esetben jól magyarázza a megfigyeléseket. A két mintázat eltérő aránya részben az exom és a genom eltérő báziseloszlásának következménye, de a talált mintázatok valószínűleg két különböző, hibás bázispárosodást okozó biológiai mechanizmushoz köthetők.

Fiatalkutatók előadásainak kivonatai

ROC elemzés a terápiás válasz biomarkereinek azonosítására

Fekete János Tibor

Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet

Különösen a daganatos megbetegedések esetében figyelhető meg nagyfokú változottság az alkalmazott terápiák hatékonyságában az egyes betegek között.

A bioinformatikai elemzés során olyan ovárium tumoros minták adatait használtuk fel, akik platina és taxane kombinált kezelést kaptak. A minták kategorizálása reagáló / nem reagáló betegekre a progresszió mentes túlélés hossza alapján történt. A génexpresszió és a terápiás válasz közötti kapcsolat elemzésére ROC analízist és Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk.

A teljes elemzésre használt adatbázis 1816 mintát és 20089 gént tartalmazott. Az in-silico analízis alapján lehetséges biomarker jelöltek az AKIP1 ($p=1.60E-08$, $AUC=0.728$), MARVELD1 ($p=2.70E-07$, $AUC=0.712$), AKIRIN2 ($p=2.60E-07$, $AUC=0.704$), CFL1 ($p=8.10E-08$, $AUC=0.694$), SERBP1 ($p=8.10E-07$, $AUC=0.684$), PDXK ($p=1.30E-04$, $AUC=0.634$), TFE3 ($p=7.90E-05$, $AUC=0.631$) és NCOR2 ($p=1.90E-03$, $AUC=0.611$).

Az in-silico analízis alapján az AKIP1, TFE3, NCOR2, MARVELD1, PDXK és AKIRIN2 gének a platina+taxane kombinált kezelésben részesülő petefészekrákos betegek esetében potenciális prediktív biomarkerek lehetnek.

Escherichia coli fehérje aggregációjának szisztematikus vizsgálata in vivo körülmények között

Györkei Ádám^{1,2}, Daruka Lejla³, Kovács Károly^{1,2}, Szappanos Balázs^{1,2}, Horváth Péter⁴, Kintses Bálint³, Pál Csaba³, Papp Balázs^{1,2}

¹Számítógépes Rendszerbiológiai Csoport, Szintetikus és Rendszerbiológiai Egység, Biokémia Intézet, Szegedi Biológiai Kutatóközpont

²HCEMM-BRC Metabolic Systems Biology Research Group

³Kísérleti Evolúciobiológiai Csoport, Szintetikus és Rendszerbiológiai Egység, Biokémia Intézet, Szegedi Biológiai Kutatóközpont

⁴Mikroszkópos Képfeldolgozó és Gépi Tanulási Csoport, Szintetikus és Rendszerbiológiai Egység, Biokémia Intézet, Szegedi Biológiai Kutatóközpont

A fehérjék oldhatóságának fenntartása elsődleges fontosságú a sejtek homeosztázisa szempontjából. A fehérje aggregáció több fontos humán betegség okozója, valamint a biotechnológiai iparban is komoly nehézségeket eredményez. Ennek megfelelően számos kutatás irányul okainak feltárására. E kutatások jellemző hiányossága azonban, hogy in vitro, azaz

nem sejtjes környezetben zajlanak, valamint kevés fehérjére bevonásával, nem szisztematikusan készülnek.

Az említett hiányosságok kiküszöbölése érdekében kutatásunk során az *Escherichia coli* összes fehérjéjének oldhatóságát egyenként elemeztük. Vizsgálatainkat sejtjes környezetben nagy áteresztőképességű mikroszkópos, gépi tanuló és bioinformatikai eszközökkel végeztük. Munkánk során elsőként az egyes fehérjék aggregációs fenotípusát azonosítottuk. Ezt követően, egy több mint 150 paraméter bevonásával épített komplex modellezési eljárással kerestük azokat az egymástól független hatásokat, amelyek a fehérjék oldhatóságát befolyásolják.

Munkánk eredményeként egyrészt megerősítettük számos korábban leírt tulajdonság szerepét. Ezen felül feltártuk két olyan paraméter fontosságát is, amelyek eddig az aggregációval kapcsolatosan kevésbé voltak ismertek. Ezek az ún. felszíni ragadósság és a fehérjerendezetlenség. Eredményeink arra utalnak, hogy a fehérjék felszínei közt létrejövő aspecifikus kölcsönhatások jelentősen csökkentik az oldhatóságot, míg a fehérjék rendezetlensége márkánsan növeli azt. Ezen tulajdonságok hatása a korábbi *in vitro* vizsgálatok során nem volt számottevő, arra utalva, hogy a tömény, citoplazmatikus környezetben bírnak igazi jelentőséggel. Eredményeink rávilágítanak a fehérjék sejten belüli aggregációjának komplexitására, valamint a tömény citoplazmatikus közeg eddig ismeretlen hatásaira, ezáltal hozzájárulva az aggregációs jelenség jobb megértéséhez.

Teljes genom és amplicon szekvenálás asszisztált nyúl ERE rezisztencia nemesítés

Kontra Levente

Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóintézet

Hazánk világviszonylatban a 15. legnagyobb nyúlhús termelője. A termelés egyik legnagyobb kihívása az antibiotikum felhasználás csökkentése. A járványos nyúl enteropátia (ERE) felelős az antibiotikum felhasználás jelentős hányadáért. Célunk azonosítani olyan genetikai elemeket a nyúl genomban, amik felelősek az ERE rezisztencia kialakításában. Ehhez teljes genom szekvenálást (WGS) és amplicon szekvenálást végzünk fenotipizált (fogékony/rezisztens) egyedeken több generáción keresztül. Minden mutáció feltérképezést követően genom szintű asszociációs vizsgálatot (GWAS) végzünk. A kapott potenciális régiókat tovább vizsgáljuk amplicon szekvenálással a predikció megbízhatóságának növeléséért. A rezisztencia kialakításában felelős genetikai elemeket meghatározzuk, funkciójukat megvizsgáljuk.

Mutáció és génextpresszió összekapcsolása vastagbél daganatokban

Nagy Ádám^{1,2}, **Weltz Boglárka**^{1,2}, **Gyórfy Balázs**^{1,2}

¹*Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet*

²*Semmelweis Egyetem, II. Gyermekklinika*

A gén mutációk és a génextpresszió közötti összefüggés vizsgálata különböző szolid tumorokban lehetővé teszi új terápiás célpontok azonosítását. Jelen vizsgálatban célunk volt olyan géneket azonosítani, amelyek génextpressziós változása összefügg a leggyakoribb szomatikus mutációkkal.

A mutációs és RNS szekvenálási adatokat a TCGA (The Cancer Genome Atlas) adatbázisból használtuk fel. A MuTect2 algoritmus által azonosított mutációs adatokat a MAFTools R Bioconductor programcsomag segítségével dolgoztuk fel. Az RNS szekvenálási adatok normalizálására a DESeq2 algoritmust alkalmaztunk, a génannotációra pedig a BioMart R Biocon-

ductor programot használtuk. Az adatok feldolgozását és a statisztikai számítást R statisztikai programkörnyezetben végeztük.

A TCGA adatbázisban összesen 396 vastagbél-daganatos beteget azonosítottunk, amelyek mind mutációs, valamint RNS szekvenálási adattal rendelkeznek. Az adatbázis alapján a vastagbél-daganatos betegek között a TP53 a leggyakrabban mutált gén, összesen 212 beteg hordozta ezen mutációt. A TP53 mutáció esetén az öt legszignifikánsabb génexpresszió változást mutató gén közül három alul – SPATA18 ($P=6.8E-27$, $FC=0.3$), DDB2 ($P=3.3E-25$, $FC=0.4$) és az MDM2 ($P=3.7E-22$, $FC=0.3$) –, míg kettő gén – TCFL5 ($P=5.8E-24$, $FC=1.71$) és az RTF2 ($P=2.7E-22$, $FC=1.5$) – felül regulálódott.

A mutáció és génexpresszió összekapcsolásával lehetséges hatékonyabb, gyorsabb és célzott terápiás stratégiák kidolgozása különböző colontumorerkek esetén.

A PPAR γ DNS-kötését meghatározó cisz és transz faktorok hierarchiájának vizsgálata

Nagy Gergely

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

A PPAR γ egy olyan magreceptor, amely alapvető szereppel bír a zsírszövetek és az alternatívan polarizált makrofágok kialakulásában és fenntartásában. Biokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok során megállapították, hogy a PPAR γ RXR-rel alkotott heterodimere egymást követő, egy nukleotiddal elválasztott magreceptor félhelyeket, ún. DR1 („direct repeat 1”) elemeket köt. Ugyanakkor azt még nem vizsgálták szisztematikusan és teljes genom szinten, hogy a cisz faktorok, mint a DR1-ek szekvenciája és a környező szekvenciák, valamint a transz faktorok, mint az együttműködő, pl. az adott sejtvonalat meghatározó transzkripciós faktorok (vagy LDTF-ek) hogyan járulnak hozzá a PPAR γ DNS-kötéséhez.

Ennek megismerésére kifejlesztettünk egy olyan motívum optimalizáló módszert, amely szekvencia-összetételt és CHIP-seq lefedettséget használ a de novo motívumtalálatok feljavítására, lehetővé téve ezáltal a nagy affinitású kötőhelyek meghatározását és osztályozását.

Azt találtuk, hogy (i) a PPAR γ cisztrófnak nagyjából a fele mutat közvetlen DNS-kötést; (ii) mindkét félhely ki lehet terjesztve 5' irányba, valamint, hogy (iii) a félhelyek nem egyforma erősségűek egy DR1-en belül. Az LDTF-ek jelenléte azonban nagyobb hatással van a PPAR γ DNS-kötésére, egy kiterjesztett DR1-gyel együtt pedig jelentős szinergia is megfigyelhető.

Ez a megközelítés, amely nemcsak a nukleotidok gyakoriságát, hanem a fehérjekötéshez való hozzájárulását is figyelembe veszi, bármely transzkripciós faktorra alkalmazható.

Egy enterális patogéneket fertőző új P2-szerű bakteriofág genomikai és filogenetikai jellemzése

Sváb Domonkos¹, Horváth Balázs², Manfred Rohde³, Maróti Gergely⁴, Tóth István¹

¹*Agrártudományi Kutatóközpont Állatorvos-tudományi Intézete, Budapest*

²*Seqomics Kft., Mórahalom*

³*Central Facility for Microscopy, Helmholtz Centre for Infection Research, HZI, Braunschweig, Németország*

⁴*Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szimbiózis és Funkcionális Genomika egység, Szeged*

A kórokozó baktériumok körében egyre nagyobb problémát jelentő antibiotikum-rezisztencia folytán természetes ellenségeik, a bakteriofágok újból intenzívebb kutatás tárgyai lettek, mint az ellenük való védekezés: terápia és biokontroll lehetséges ágensei. A P2-szerű bakteriofágok a Myoviridae víruscsaládon belül a Peduovirinae alcsaládba tartoznak, jellemzően az Enterobacteriaceae baktériumcsalád tagjait fertőzik. Jelen munkában az R18C jelzésű új, nyúl bélsárból izolált P2-szerű bakteriofágot jellemeztük, teljes genomjának meghatározása, majd azon végzett összehasonlító filogenetikai elemzés segítségével. A fág ge-

nomja 31,834 nt hosszúságú lineáris duplaszálú DNS, GC tartalma 51,6% és 45 ORF-et tartalmaz. Genomjának felépítése lényegében megegyezik a legtöbb P2-szerű fágéval és profágéval, ám három jellemző integrációs helyén ritka és ismeretlen funkciójú moronokat (integrált bakteriális géneket) hordoz. A filogenetikai vizsgálatok szerint számos, bakteriális genomba integrált P2-szerű profág közelebbi rokona az R18C-nek, mint a már korábban ismert négy lítikus P2-szerű bakteriofág. Az R18C-t eredetileg az *Escherichia coli* K-12 derivát MG1655 törzsön izoláltuk, ám annál jóval hatékonyabban fertőzte a *Citrobacter rodentium* ICC169 referenciatörzset. Mivel a *C. rodentium* az enteropatogén *Escherichia coli* törzsek patogenezisének rágcslómodellje, egy rajta hatékony lízist mutató bakteriofág különösen érdekes lehet jövőbeni biokontroll-kísérletekhez.

Jegyzetek
