

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

**Flightless-I és a Drosophila dLRRFIP2 fehérjék együttműködése a
szarkomerek radiális növekedésének szabályozásában**

PhD Értekezés

Péter Görög



**HUN
REN**



Témavezetők:

Dr. Mihály József

Dr. Szikora Szilárd

HUN-REN Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet

Szeged,

2025

KÖZLEMÉNYEK

Az értekezéshez kapcsolódó közlemények listája:

Péter Görög, Tibor Novák, Tamás F. Polgár, Péter Bíró, Adél Gutheil, Csaba Kozma, Tamás Gajdos, Krisztina Tóth, Alexandra Tóth, Miklós Erdélyi, József Mihály, Szilárd Szikora. Developmental remodelling of *Drosophila* flight muscle sarcomeres: a scaled myofilament lattice model based on multiscale morphometrics. OPEN BIOLOGY 15 : 250182 (2025)

IF: 3.6 (Q1)

Szikora Szilárd; Görög Péter; Mihály József. The mechanisms of thin filament assembly and length regulation in muscles. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 23 : 10 Paper: 5306 , 25 p. (2022)

IF: 5.6 (Q1)

Szikora Szilárd; Görög Péter; Kozma Csaba; Mihály József. *Drosophila* models rediscovered with super-resolution microscopy. CELLS 10 : 8 Paper: 1924 , 22 p. (2021)

IF: 7.66 (Q1)

Nem közvetlenül az értekezéshez kapcsolódó közlemények listája:

István Földi*, Krisztina Tóth*, Rita Gombos, Péter Gaszler, Péter Görög, Ioannis Zygouras, Beáta Bugyi, József Mihály. Molecular Dissection of DAAM Function during Axon Growth in *Drosophila* Embryonic Neurons. CELLS 11 : 9 Paper: 1487 , 20 p. (2022)

IF: 6.0 (Q1)

BEVEZETÉS

Az izomkontrakció az állatok egyik alapvető biológiai folyamata, amely a mozgáshoz, a keringéshez és számos létfontosságú élettani funkcióhoz szükséges mechanikai erőt biztosítja. A szív és vázizom esetében a folyamat központi elemei a szarkomerek, amelyek az izom legkisebb, alapvető strukturális és funkcionális egységei. A szarkomer egy rendkívül precízen felépített molekuláris gépezet, amelynek működése és szabályozása már évtizedek óta a kutatók érdeklődésének középpontjában áll. Korai fiziológiai vizsgálatok kimutatták, hogy az erőképződés a vékony és vastag filamentumok egymáson történő elcsúszásából származik. Azóta a szerkezeti, biokémiai és genetikai megközelítések jelentősen gazdagították ismereteinket a szarkomer felépítéséről és működéséről. Ennek ellenére a kialakulásának pontos folyamata, fejlődése és az ezzel kapcsolatos betegségek háttere még mindig kevésbé ismert.

A szarkomer általános szerveződése

A szarkomerek az izomrostok alapvető, ismétlődő szerkezeti egységei, amelyek az izom összehúzódását teszik lehetővé, és két szomszédos Z-lemez határolja őket. Szerkezetüket három fő filamentum rendszer építi fel: a vékony (aktin alapú), a vastag (miozin alapú) és a rugalmas filamentumok. Az izom-összehúzódás mechanikai alapját a poláris vékony és a bipoláris vastag filamentumok között létrejövő kereszt-híd kölcsönhatások biztosítják.

A vastag filamentumok fő alkotóelemei a II. típusú miozin molekulák, amelyek két nehéz- és két-két könnyű láncból épülnek fel. A nehézláncok C-terminális része egymásra csavarodva, coiled-coil szerkezetet alkotva hozzájárul a filamentumok szerveződéséhez, míg az N-terminális globuláris fejek az aktinhoz való kötődésre képesek. A miozinfejek ATPáz aktivitása szolgáltatja

azt az energiát, amely az izomkontrakcióhoz szükséges konformációs változásokat hajtja.

A filamentális F-aktin a globuláris G-aktin alegységekből épül fel, amelyek fej-farok elrendeződése határozza meg a filamentum polaritását. A filamentum szöges (+) vége a Z-lemezhez rögzül, míg a hegyes (–) vége a szarkomer közepe felé mutat. Az aktin filamentumokhoz olyan szabályozó fehérjék kapcsolódnak, mint a tropomiozin és a troponin komplex, amelyek kalciumfüggő módon szabályozzák az aktin–miozin kölcsönhatásokat.

A Z-lemezeken túl a szarkomerek más, jól meghatározott régiókat is tartalmaznak, amelyek a filamentumok specifikus elrendeződését tükrözik. A Z-lemezeket a miozin mentes I-sávok határolják, amelyek kizárólag vékony filamentumokat tartalmaznak, míg az A-sáv a miozint tartalmazó régióval esik egybe, ideértve az aktin–miozin átfedési zónákat is. Az A-sávon közepén található a H-zóna, amely vékony filamentumoktól mentes, és a bipoláris vastag filamentumok miozin farokrészeit tartalmazza. A H-zóna közepét M-vonalnak nevezzük, ahol a vastag filamentumokat speciális fehérjék kötik össze és rögzítik. A rugalmas filamentumok, mint a titin gerincesekben és a kettin rovarokban, a Z-lemeztől a vastag filamentumokig vagy azok végéig terjednek, és molekuláris rugóként működve biztosítják a struktúra ellenállását a túlnyújtással szemben, miközben elősegítik az izom passzív relaxációját.

A szarkomer összeszerelődés modellje

Bár az érett szarkomer szerkezete jól ismert, a kialakulásának mechanizmusa nagyrészt ismeretlen. A kutatók többféle modellt dolgoztak ki annak megértésére, hogyan alakulnak ki a miofibrillumok, de ezek közül a legelfogadottabb a pre-miofibrilláris modell. Ez a modell a szarkomer képződését egy progresszív érési folyamatként írja le. Kezdetben úgynevezett

pre-miofibrillumok jönnek létre, amelyek a még éretlen Z-lemezekből, rövid aktin filamentumokból és a nem izom-specifikus miozin II-ből tevődnek össze. Ezek a korai struktúrák dinamikusak és kissé instabilak, de már biztosítják azt a vázat, amelyhez a későbbi fehérjék beépülhetnek. A nem izom-specifikus miozin II cseréje izom-specifikus miozin II-re jelzi a korai szarkomerek kialakulását. Ezt követően ezen struktúrák növekedése és érése során további aktin és miozin filamentumok, valamint a szabályozó komponensek épülnek be, amik a szarkomerek hosszanti és radiális növekedését okozzák. A folyamatban szerepet játszó több fehérjét is azonosítottak már, viszont a filamentumok nyúlását és radiális integrációját irányító molekuláris mechanizmusok nagyrésze még mindig ismeretlen. E folyamatok megértése kulcsfontosságú, mivel a szarkomer hibás összeszerelődése fejlődési miopátiák kialakulásához vezethet.

Drosophila mint modellrendszer

A *Drosophila melanogaster* kiemelkedően hasznos modellrendszerré vált a szarkomer fejlődés vizsgálatában. Bár az ízeltlábúak és a gerincesek evolúciós távolsága nagy, a szarkomerek molekuláris felépítése meglepően konzervált. Emellett számos jellemző teszi a *Drosophila* indirekt repülőizmait (IFM) különösen értékké a fejlődési vizsgálatokhoz. Egyrészt a szarkomerek fejlődési ideje jól meghatározott: az éretlen miofibrillumok körülbelül 36 órával a bábképződés után jelennek meg, és növekedésük nagyjából a kikelést követő 24. óráig tart. Másrészt a *Drosophila* genetikai eszköztára páratlan lehetőséget biztosít a génműködés tér- és időbeli manipulálására. E tulajdonságok összessége kiváló platformmá teszi a *Drosophilát* a szarkomerek fejlődését irányító, konzervált molekuláris utak azonosítására.

Flightless-I: egy aktin-kötő fehérje a szarkomer fejlődésében

A vékony filamentumok biztosítják az aktin–miozin kölcsönhatások szerkezeti alapját az izom összehúzódása során. *In vitro* az aktin polimerizáció három szakaszon megy keresztül: nukleáció, elongáció és egyensúlyi állapot, miközben a „szöges” (+) és „hegyes” (–) végek kinetikája eltérő. *In vivo* azonban a szabályozás jóval összetettebb, mivel a szabad aktin monomerek mennyisége szigorú szabályozás alatt áll szekvesztráló és cserélő faktorok, például a thymosin- $\beta 4$ és a profilin által.

Az izmokban a Flightless-I (FliI) nevű aktin-kötő fehérje a szarkomer vékony filamentumainak fontos szabályozójaként ismert. A FliI a gelsolin szupercsaládba tartozó, erősen konzervált fehérje, amely két fő szerkezeti részből áll: egy N-terminális, leucinban gazdag ismétlődő (leucine-rich repeat, LRR) régióból és C-terminális hat gelsolin homológ domént tartalmazó részből. A klasszikus gelsolinnal ellentétben a FliI gelsolin homológ doménjeiben nincsenek kalciumkötő helyek, ami arra utal, hogy az aktin szabályozási aktivitása eltérő mechanizmusok révén valósulhat meg.

A FliI hiánya egerekben, zebradánióban és *Drosophilában* halálos. Emberben a FliI mutációit kardiomiopátiával hozták kapcsolatba, míg a csökkent FliI aktivitás zebradánióban és *Drosophilában* rendezetlen izomrostokat és gyengébb izomműködést okoz.

Molekuláris szinten a FliI pontos funkciója még vita tárgyát képezi. Bár egyes tanulmányok aktin filamentumot szétvágó aktivitást feltételeztek. Azonban *in vitro* vizsgálatok alapján, mind az egér, mind a *Drosophila* FliI fehérje képes az aktinhoz kötődni és a szöges végének dinamikáját szabályozni anélkül, hogy elvágnák azt.

CÉLITŰZÉSEK

A szarkomerek fejlődése valóban egy összetett folyamat, amely a proto-szarkomerek kialakulásával indul, majd ezek progresszív érésével és növekedésével folytatódik. Annak ellenére, hogy a területen számos kutatás zajlik, az aktin filamentumok dinamikája és szabályozása szempontjából a folyamat még mindig kevésbé ismert. Ennek a tudásnak a hiánya korlátozza az izomfejlődési rendellenességek mélyebb megértését és a hatékony terápiák kifejlesztését. A folyamat vizsgálatára a *Drosophila* IFM-et választottuk modellrendszerként. Az IFM rendkívül rendezett szarkomer szerkezete és a genetikai manipulációra való alkalmassága ideális platformot biztosít a szarkomer fejlődés molekuláris mechanizmusainak feltárására. Mivel eddig nem vizsgálták a szarkomer növekedésének dinamikáját a miofilamentumok szintjén, így elsőként ennek a kvantitatív jellemzését tűztük ki célul, hogy alapot teremtsünk a későbbi vizsgálatainkhoz. Emellett, mivel az emberi *flii* gén kapcsolatba hozható a gyermekkorban jelentkező kardiomiopátiával, így célunk volt alaposan megvizsgálni a Flii szerepét az IFM fejlődésében, annak reményében, hogy a molekuláris mechanizmusok részletesebb megismerése hozzájárulhat az emberi betegség jobb megértéséhez.

EREDMÉNYEK

Automatizált szarkomer mérési módszer kidolgozása

A fejlődő szarkomer morfológiájának mennyiségi elemzéséhez megbízható és pontos eszközökre van szükség. A hagyományos, manuális mérési módszerek nemcsak időigényesek, de a mérést végző személyek közötti eltérések és az eredendő mérési korlátok miatt megbízhatatlanok is. E korlátok áthidalására fejlesztettük ki az Individual Myofibril Analyser (IMA) nevű automatizált és felhasználóbarát eszközt. Ez a szoftver a Z-lemez markerek alapján képes felismerni a szarkomerek határait, és megbízhatóan lemérni a szarkomer hosszát és a miofibrillum átmérőjét.

Az eszköz tesztelése során, előre meghatározott méretű, szimulált szarkomereken végzett mérések következetesen és nagy pontossággal határozták meg a szarkomerek méreteit. Ezzel szemben, több független felhasználó manuális elemzése nemcsak hajlamos volt a miofibrillum átmérőjének alulbecslésére, hanem jelentős eltéréseket is mutatott a különböző elemzők eredményei között. Továbbá, az IMA bevezetése 10-20-szorosára gyorsította a kiértékelést, ami lehetővé tette, hogy statisztikailag robusztusabb adathalmazokat gyűjtsünk a fejlődési trendek pontosabb feltérképezéséhez.

A szarkomerek kétfázisú fejlődése

Az automatizált elemző szoftver segítségével vizsgáltuk az indirekt repülőizom (IFM) szarkomerjeinek fejlődését meghatározott időpontokban. A bábozást követő 36. órában a proto-miofibrillumok megközelítőleg 100 szarkomert tartalmaztak. Ezek az korai szarkomerek rövidek és keskenyek voltak, kevés vastag és vékony filamentumot tartalmaztak, és még nem mutatták a fejlett izomra jellemző szabályos rácsszerkezetet. A Z-lemezek már láthatóak voltak, de jóval vastagabbak, mint az érett izomban.

A bábfejlődés 36 és 48 óra közötti időszakban a miofibrillumonként megtalálható szarkomerek száma 230-ra nőtt, miközben az egyes szarkomerek mérete nagyrészt változatlan maradt. Ezalatt az idő alatt a miofilamentumok felvették az érett izomra jellemző hatszögletű rácsszerkezetet.

A bábfejlődés 48 és 72 óra közötti szakaszban a szarkomerek folyamatosan növekedtek mely folyamat során a vékony filamentumok „hegyes” (negatív) végéhez új aktin monomerek épültek be. Ezzel egy időben zajlott a radiális növekedés is, ami a meglévő szarkomerek széléhez folyamatosan beépülő új filamentumoknak volt köszönhető. A kikelést követő 24. órára (24h AE) a szarkomerek elérték érett méretüket.

Ezek a megfigyelések egy kétfázisú fejlődési programot tártak fel. Az első, „szerveződési” fázisban a szarkomert alkotó filamentumok szerveződése zajlik, anélkül, hogy a szarkomerek mérete jelentősen változna. Ezt követi a második, „stabil növekedési” fázis, amelyet a szarkomer hosszanti és radiális növekedése jellemez.

A Flightless-I szerepe a szarkomerek növekedésében

Bár korábbi vizsgálatok azonosítottak több kulcsfehérjét, amelyek a vékony filamentumok meghosszabbodásában játszanak szerepet, kevesebb ismeretünk van a szarkomerek perifériás növekedését irányító mechanizmusokról és főbb résztvevőiről. A Flightless-I (FliI) ígéretes jelölt, mivel szerepet játszik az aktin filamentumok dinamikájában és a szarkomerek szerveződésében.

Elemzéseink kimutatták, hogy az izomspecifikus FliI csendesítés, valamint hypomorf allélek súlyos rendellenességeket okoznak az indirekt repítőizom szerveződésében, és ezek teljes röpképtelenséghez vezetnek. Az izomrostok vizsgálata rávilágított, hogy aktin-aggregátumok jelennek meg mind az

izomrostok felszínén, mind a miofibrillumok között, miközben a miofibrillumok szerveződése is sérül. Nagy felbontású képalkotással kimutattuk, hogy a FliI-hiányos izmok miofibrillumai vagy súlyosan ronszolódnak, vagy vékonyabbak és rövidebb szarkomereket tartalmaznak a kontrollokhoz képest. Az egyedi miofibrillumok kvantitatív mérései megerősítették ezeket a megfigyeléseket.

A strukturális hibák további vizsgálatára az IFM-ek ultraszerkezetét transzmissziós elektronmikroszkóppal elemeztük. Hosszanti és keresztmetszeti képek megerősítették a rövidebb és vékonyabb szarkomerek jelenlétét. Viszont rávilágítottak néhány új fenotípusra is. A Z-lemezek morfológiája megváltozott: kisebbekké váltak, és a szarkomerek központjára korlátozódtak, miközben mellettük perifériás miofilamentumok figyelhetők meg, amelyek vagy lazán kapcsolódtak, vagy teljesen leváltak a miofibrillumokról. A perifériás hibák ellenére a miofibrillumok központi régiójában a vékony és vastag filamentumok aránya normális volt, és a hatszögletű rácsszerkezetben ezen filamentumok elrendeződése érintetlen maradt. Ezen eredmények arra utalnak, hogy a korai szarkomerek képesek kialakulni de nem képesek megfelelően növekedni.

A teória tesztelésére megvizsgáltuk, hogy a fehérje hiánya miként befolyásolja a szarkomerek fejlődését. A bábképződést követő 36 órában a FliI hiánya nem okozott észlelhető hibákat, és a szarkomerek ultraszerkezete a bábfejlődés 48 órájánál normálisnak tűnt. A strukturális hibák a bábfejlődés 72 órájánál váltak nyilvánvalóvá, ahol szarkomerek hossza és miofibrillum átmérője már szignifikánsan kisebb volt. A bábfejlődés 96 órájára az abnormalis fenotípus teljesen kialakult, csökkent miofibrillum-átmérővel és jelentős mennyiségű be nem épült perifériás filamentummal.

Összességében ezek az eredmények azt jelzik, hogy a FliI kifejezetten a miofibrillogenezis késői szakaszában szükséges. A miofilamentumok

képződése normálisan történik, de ezek megfelelő beépülése a szabályos miofibrillum-rácsba FliI hiányában zavart szenved. Ez arra utal, hogy a FliI kritikus szerepet játszik a perifériás miofilamentumok Z-lemezekhez történő rögzítésében és szervezésében, biztosítva a szarkomerek megfelelő radiális növekedését. Összességében ezek az eredmények kiemelik a FliI fontosságát mind a szarkomerek méretének, mind a miofibrillumok szerveződésének szabályozásában az izomfejlődés során.

A Flightless-I lokalizációja

Annak vizsgálatára, hogy a FliI miként szabályozza a Z-lemezek kialakulását és a miofibrillumok vastagodását, az indirekt repítőizomban (IFM) elemeztük a lokalizációját.

Kísérleteinkhez teljes hosszúságú, FLAG-jelölt FliI-t fejeztünk ki FliI-null mutáns háttéren. Ezek a jelölt fehérjék teljes mértékben menekítették a letalitást, a repülési képességet és helyreállították a szarkomerek normális szerveződését és méretét, igazolva, hogy a FLAG-jelölés nem befolyásolja a FliI működését, és alkalmas lokalizációs vizsgálatokra.

Az izomrostok és az izolált egyedi miofibrillumok elemzése kimutatta, hogy a FliI kizárólag a Z-lemezekben lokalizálódik. Nagy felbontású nanoszkópiás képalkotás rávilágított, hogy a FliI a Z-lemezben jellegzetes dupla vonalas mintázatot alakít ki. A vonalak között mért távolság pedig megfelel a Z-lemez széleinek helyzetével, ahol a vékony filamentumok szöges (+) végei találhatóak. Ezek az eredmények összhangban vannak a korábbi ismeretekkel, miszerint a gelsolinszerű domének jellemzően az aktin filamentumok szöges (+) végeihez kötődnek.

A FliI funkcionális kölcsönhatása a dLRRFIP2-vel

Eredményeink kimutatták, hogy a FliI fehérje kulcsszerepet játszik a szarkomerek fejlődésében, ám molekuláris funkciója ismeretlen. Szerepének feltárása érdekében interakciós partnereket kerestünk, és ehhez affinitás tisztítással kapcsolt tömegspektrometriát alkalmaztunk. Ennek eredményeként egyetlen statisztikailag szignifikáns partner azonosítására került sor, a CG8578-ra. Szekvencia- és szerkezetanalízisek alapján a CG8578, a továbbiakban dLRRFIP2, a gerinces LRRFIP2 *Drosophila*-orthológia, amely egy konzervált FliI-kötő régiót tartalmaz, és a predikciók alapján hasonló szerkezettel rendelkezik.

Ko-immunoprecipitációval igazoltuk, hogy a FliI LRR-doménje közvetlenül kölcsönhat dLRRFIP2-vel. Funkcionálisan a dLRRFIP2 izomspecifikus csendesítése hasonló fenotípust eredményez, mint a FliI-hiány: repülésképtelenséget, csökkent szarkomerhosszt és -átmérőt, valamint be nem épült perifériás filamentumokat okozva. A korai szarkomer képződés normális, de a fejlődés „stabil növekedési” fázis során jelennek meg eltérések, kiemelve a dLRRFIP2 szerepét a radiális filamentum integrációban. Episztázis vizsgálatok megerősítették, hogy a FliI szarkomer növekedésre gyakorolt hatása dLRRFIP2-től függ.

Az AlphaFold segítségével végzett molekuláris modellezés két jól elkülöníthető kötőfelületet prediktált a FliI-LRR doménen, amelyek a dLRRFIP2 konzervált FliI-kötő régiójával lépnek kölcsönhatásba. A GST-pulldown vizsgálataink kimutatták, hogy a dLRRFIP2 a konzervált interakciós doménjén keresztül képes dimerizálódni, lehetővé téve, hogy a FliI-LRR mindkét kötőfelületéhez egyszerre tudjon egy-egy dLRRFIP2 molekula kapcsolódni. A szerkezeti modellezés továbbá kimutatta, hogy tetramerikus kölcsönhatás is kialakulhat a dLRRFIP2-dimer és két FliI-LRR régió között. Ez a konformáció fontos

szerepet játszhat az aktin filamentumok keresztkötésében vagy kordinációjában a miofibrillogenezis során, és potenciális magyarázatot adhat arra, hogyan járulnak hozzá ezek a fehérjék ehhez a folyamathoz.

Ezek az eredmények összességében azt mutatják, hogy a FliI és a dLRRFIP2 egy konzervált, kooperatív komplexet alkot, amely kritikus a perifériás filamentumok rögzítéséhez és a radiális növekedéshez.

MEGBESZÉLÉS

A szarkomerek méretének pontos szabályozása kritikus az optimális izomfunkció eléréshez. A vékony filamentumok szerveződésének zavara számos váz- és szívizom-miopátia kialakulásához vezethet. A szarkomerek növekedése egy precízen kordinált folyamat, viszont az ezt irányító mechanizmusok, különösen a radiális és hossz növekedése szabályozása nem ismert. Ezért a *Drosophila melanogaster* indirekt repülőizmán keresztül vizsgáltuk a szarkomerek növekedésének dinamikáját.

Egy egyedi, Python-alapú elemző szoftvert fejlesztettünk ki, amely lehetővé teszi a szarkomerek hosszának és vastagságának gyors és megbízható kvantifikálását fluoreszcens mikroszkópos képekből. Ezt az eszközt vad típusú IFM mintákon alkalmazva megállapítottuk, hogy a szarkomer növekedés két elkülöníthető fázisra bontható. Az első, „szerveződési” fázis (36–48 h APF) során a szarkomerek szerkezete rendezetté válik, miközben méretük nem változik. Ezt követi a „stabil növekedési” fázis, amely során a szarkomer hossz és radiális növekedése történik.

A szarkomer növekedés molekuláris mechanizmusának megértése érdekében kutatásunk során egy konzervált aktin szabályozó fehérjére, a Flightless-I-re (FliI) fókuszáltunk. A FliI fehérjében bekövetkező mutációk hatására röpképtelenség, miofibrillumok rendezetlensége, valamint a vad típushoz

képest szignifikánsan rövidebb és vékonyabb szarkomerek figyelhetők meg. Az ultrastrukturális vizsgálataink megerősítették, hogy a FliI-hiány rövidebb és vékonyabb szarkomereket eredményez, valamint feltárták, hogy a Z-lemezek kisebbek és a szarkomerek központjára korlátozódnak. A periférián lazán kapcsolódó vagy levált miofilamentumok jelentek meg, miközben a központi régióban a vékony és vastag filamentumok aránya és elrendeződése megmaradt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a korai szarkomerek képesek kialakulni, de növekedésük zavart szenved. Ezt növekedési analízisünk alá is támasztotta, mely során kiderült, hogy a FliI kifejezetten a „stabil növekedési” fázis során játszik szerepet. Ezzel összhangban nanoszkópos mérésekkel kimutattuk, hogy a fehérje a Z-lemez szélénél lokalizálódik. Ezt követően azonosítottuk a dLRRFIP2-t, mint a FliI interakciós partnere. Az izomspecifikus dLRRFIP2 csendesítés a FliI hiányához hasonló fenotípust alakított ki. Ko-immunprecipitációs kísérletek és szerkezeti modellezés közvetlen kapcsolatot mutattak ki a FliI-LRR doménje és a dimer dLRRFIP2 között. Feltételezzük, hogy ez az interakció lehetővé teszi egy tetramer komplex kialakulását, amely aktin keresztkötőként szabályozhatja a filamentumok inegrálódását.

Összességében eredményeink kimutatták, hogy a FliI és a dLRRFIP2 a szarkomer radiális növekedésének alapvető komponensei. Elképzelésünk szerint ezek a fehérjék stabilizálják az újonnan képződött aktin filamentumokat a Z-lemeznel, biztosítva azok megfelelő integrációját a növekvő miofibrillumokba. Tekintettel arra, hogy humán FliI-variánsok és kardiomiopátiák között is egyre több kapcsolat körvonalazódik, ez a mechanizmus evolúciósan konzervált lehet, és klinikailag is releváns az izombetegségek megértése szempontjából.

PÉNZÜGYI TÁMOGATÁS

Országos Tudományos Kutatási Alapprogram (OTKA) (K132782 Mihály József részére);

Országos Tudományos Kutatási Alapprogram (OTKA) (FK138894 Szikora Szilárd részére);

ÚNKP-22-3-SZTE-252 and ÚNKP-23-3; SZTE-315 Új Nemzeti Kiválósági Program; Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatás (Görög Péter és Szikora Szilárd részére)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni legmélyebb tiszteletemet és hálámat témavezetőmnnek, Dr. Mihály Józsefnek, aki inspiráló kutatási környezetet biztosított és folyamatos támogatást nyújtott. Útmutatásai, építő jellegű beszélgetései és magas színvonalú elvárásai formálták ezt a doktori értekezést, és folyamatosan arra ösztönöztek, hogy tudósként fejlődjek.

Őszinte hálával tartozom Dr. Szikora Szilárdnak is, aki felbecsülhetetlen útmutatást, bátorítást és türelmet nyújtott doktori kutatásom során. Szakértelme és értékes visszajelzései alapvetőek voltak fejlődésemhez és a munka befejezéséhez.

Köszönettel tartozom továbbá Dr. Jankovics Ferencnek és Dr. Földi Istvánnak a tanulmányaim korai szakaszában nyújtott iránymutatásaikért, amely megalapozták kutatásomat. Hálás vagyok az Aktin Sejtváz Szabályozási Csoport jelenlegi és korábbi tagjainak, valamint a Genetikai Tanszék minden munkatársának a támogatásukért.

Végül, hálával tartozom családomnak. Folyamatos támogatásuk, megértésük és belém vetett bizalmuk végigkísért ezen az úton, és lehetővé tette, hogy ez a munka megvalósuljon.