



PÁZMÁNY PÉTER KATOLIKUS EGYETEM  
ROSKA TAMÁS MŰSZAKI ÉS TERMÉSZETTUDOMÁNYI DOKTORI  
ISKOLA

**Globuláris és rendezetlen posztzinaptikus fehérjék  
szerkezetének és kölcsönhatásainak vizsgálata**

PhD Disszertáció tézisei

**Farkas Fanni**

Témavezető: Prof. Dr. Gáspári Zoltán, DSc

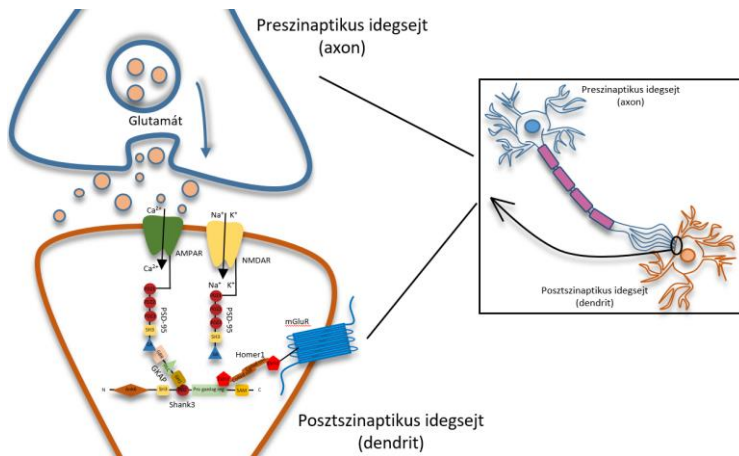
**2026**



# 1. Bevezetés

Az emlősök agyában található neurális hálózatot több milliárd idegsejt alkotja, melyek között az információ átadása, az idegsejtek kommunikációja szinapszisok segítségével valósul meg. A szinaptikus kapcsolatok kialakulása és fenntartása, valamint a szinaptikus plaszticitás alapvető tényezők a normális agyműködés és a homeosztázis szempontjából (Grabruker et al., 2011). A poszt-szinaptikus denzitás feladata a szomszédos idegsejtekből neurotranszmittereken keresztül érkező jel fogadása és továbbítása a mélyebb rétegek felé (Suzuki et al., 2018). Szerepe van a szinaptikus szerkezet fenntartásában, és átrendeződésével kulcsszerepet tölt be a tanulás és a memória molekuláris szintű folyamataiban. A legújabb kutatások szerint egy körülbelül 30-50 nm vastag és 300-400 nm széles lemez alakú  $1.1 \pm 0.36$  GDa tömegű fehérjehálózatról van szó (Boeckers, 2006) (Suzuki et al., 2018) (Feng & Zhang, 2009) (Chen et al., 2005). Ennek mérete és összetétele azonban nem állandó, attól függően dinamikusan változhat, hogy mely agyterületen található meg, milyen a szinaptikus aktivitás, illetve különböző fajoknál is eltérő méreteket mutat (Sheng & Hoogenraad, 2007). Az első réteg a PSD-ben az úgynevezett 'core' réteg, 30-50 nm-re található a plazmamembrántól, itt lelhető fel az állványfehérjéknek a nagy része (Suzuki et al., 2018). Az állványfehérjék hídként működnek a PSD-ben, a felsőbb szinteken elhelyezkedő glutamát-receptorokat kötik

össze az alsóbb szinteken megtalálható jeltovábbító komplexszel és a citoplazmatikus vázzal. A MAGUK (membrán asszociált guanilát kináz) fehérjék is az állványfehérjék közé tartoznak, ezek alkotják a PSD legnagyobb csoportját emlős organizmusok esetében, közéjük tartozik például a PSD-95 fehérje (más néven DLG4, disk large homolog 4). A 'core' réteg alatt található meg a 'pallium' réteg, 50-60 nm-re a plazmamembrántól, ahol az általam vizsgált Homer és Shank fehérjék is előfordulnak (Suzuki et al., 2018) (Dosemeci et al., 2016). A 'core' és 'pallium' réteg között a GKAP teremt kapcsolatot azzal, hogy interakcióba lép többek között a Shank fehérjével. A Shank fehérje kapcsolatot alakít ki a Homer fehérjével. A PSD-95-GKAP-Shank-Homer interakció pedig a PSD egy fontos strukturális keretrendszerét alkotja (Hayashi et al., 2009) (Romorini et al., 2004) (Shin et al., 2012).

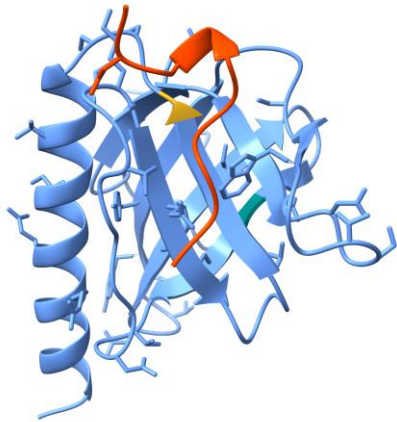


- 1. *Ábra:*** *Az idegsejtek kommunikációja és posztzinaptikus denzitást felépítő fehérjék. A preszinaptikus idegsejt (axon) és a posztzinaptikus idegsejt (dendrit) között kialakuló kémiai szinapszis neurotranszmitterekkel, elsősorban glutamáttal valósul meg. A posztzinaptikus denzitás a posztzinaptikus sejtmembrán alatt található komplex hálózat, amelyet különféle egymással interakcióban álló fehérjék alkotnak, köztük az általam is vizsgált Homer1, Shank3 és GKAP fehérjék.*

A Homer fehérjecsalád, vagy más néven Ves1, Cupidin vagy PSD-Zip45 a posztzinaptikus állványfehérjék egyik kulcsfontosságú tagja, a szinapszis szervezésében van fontos szerepe. Ezen kívül a szinaptikus aktivitás által kiváltott plaszticitásban is részt vesz (Hayashi et al., 2006). Így a tanulás és memória kialakulásának molekuláris mechanizmusában is szerepe van. A Homer fehérjecsaládnak három tagja ismert (Homer1, Homer2 és Homer3), melyeket három gén kódol (Feng et al., 2002). Mind a rövid, mind a hosszú Homer fehérjék megtalálhatóak a PSD-ben, ahol szerepet játszanak a jelátvitelben, illetve célfehérjék lokalizációját szabályozzák (Luo et al., 2011). A Homer fehérje hosszú izoformájának (például Homer1c, Homer2a, Homer2b, Homer3a, Homer3b) amino-terminális végén található meg az EVH1/WH1 (Enabled/vazodilatátor-stimulált foszfofehérje (Ena/VASP) homology 1) domén, ami ligandumkötő funkcióval bír. Az N-terminális EVH1 domén kb. ~110 aminosava 80% szekvencia

azonosságot mutat a Homer családon belül. a Homer1 fehérje a PSD váz egy kulcsfontosságú alkotója, az egyik legtöbbet tanulmányozott Homer fehérje(Luo et al., 2012). A Homer1 hosszú izoforma szerepet játszik abban, hogy a PSD membránfehérjei és a citoskeleton mélyebb rétegeinek összeköttetése megvalósuljon. A rövid izoforma, a Homer1a rendelkezik egy EVH1 doménnel és egy rövid rendezetlen C-terminális résszel. A hosszú izoforma (Homer1b és Homer1c) esetében megfigyelhetünk egy EVH1 domént, ami a hosszú C-terminális végi coiled coilhoz kapcsolódik.

az EVH1 doménben 7 antiparallel  $\beta$  redő és egy C-terminális végen található  $\alpha$ -hélix található. Illetve azt is kimutatták, hogy az EVH1 kötőpartnere egy erősen konzervált, prolingazdag lineáris motívum (short linear motifs, SLiM), melynek konszenzus szekvenciája PPxxF vagy FPxoP (ahol az x bármilyen, o pedig hidrofób aminosavat jelent). Az EVH1 domén az ilyen motívumokat felismerve teremt kapcsolatot többek között az mGluR1, IP3R, Shank, Drebrin, Dynamin3 vagy épp a Ryanodin receptor fehérjékkel (Ball et al., 2002) (Feng et al., 2002) (Shiraishi-Yamaguchi & Furuichi, 2007) (Beneken et al., 2000).



2. **Ábra:** Az ábra az EVH1 domén szerkezetében az M65I (zöld) és S97L (sárga) mutáció helyeit, valamint a Shank3 peptid kötőhelyét (narancssárga) mutatja.

A Shank (másnéven ProSAP, SSTRIP, Synamon, CortBP vagy Spank) fehérjecsalád a központi idegrendszerben található PSD vázszerkezetének kialakításában játszik szerepet. Az állványfehérjék közé tartozik (Dosemeci et al., 2016) (Luo et al., 2011), a poszt-szinaptikus membrán receptor komplexeit köti össze a citoskeletális elemekkel, ezzel létrehozva a PSD alapvető szerkezetét (Grabrucker et al., 2011). A szinapszisok kialakulásában, fejlődésében és működésében játszik szerepet (Sala et al., 2015).

A GKAP (guanilát kináz-asszociált fehérje) vagy másnéven SAPAP (SAP90/PSD-95-associated protein) vagy DLGAP (Dlg-associated

protein), egy a PSD core régiójában viszonylag nagy mennyiségben előforduló vázfehérje (Verpelli et al., 2012). A GKAP egy majdnem teljes egészében funkcionálisan rendezetlen fehérje, kötőhelyein is szerkezeti flexibilitást mutat (Droogers & MacGillavry, 2023). A rendezetlen fehérjék, vagy angolul intrinsically disordered proteins olyan teljes fehérjék vagy szakaszok, melyek fiziológias körülmények között nem rendelkeznek stabil, jól meghatározott térszerkezettel. Rendezetlenségükből adódóan több fehérjével is képesek interakciót kialakítani és így más-más funkciót ellátni.

## 2. Célkitűzés

Munkám során célul tűztem ki a posztzinaptikus Homer1 fehérje EVH1 doménjének és a GKAP fehérje GBR régiójának szerkezeti, dinamikai és partnerkötési vizsgálatait.

**-A Homer EVH1 oldatfázisú szerkezetének véglegesítése és összehasonlító szerkezeti-dinamikai elemzése**

Célul tűztem ki az szerkezetmeghatározás utolsó lépések elvégzését, ehhez kapcsolódóan a dinamikai mérések kiértékelésének véglegesítését, valamint a kapott eredmények összehasonlító elemzését és funkcionális értelmezését.

### **-A Homer EVH1 doménben előforduló két pontmutáció szerkezeti hatásának vizsgálata NMR spektroszkópiával**

Céлом volt az M65I és az S97L pontmutáns EVH1 domének expresszálása, tisztítása, NMR mérésekre alkalmas egyszeresen ( $^{15}\text{N}$ ) és duplán izotópjelölt ( $^{15}\text{N}$  és  $^{13}\text{C}$ ) minták előállítása. Az NMR mérés során keletkezett spektrumok kiértékelése, ezen belül a jelhozzárendelés elvégzése, illetve a belső dinamika jellemzésére alkalmas mérések feldolgozása és kiértékelése. A globális szerkezet jellemzésére alkalmas SAXS és CD mérések elvégzése, a kapott eredmények összevetése a vad típussal és egymással, illetve a kísérletes eredmények számítógépes összehasonlító és dinamikai elemzésekkel történő kiegészítése

### **-A két pontmutáció funkcionális hatásának vizsgálata Shank3 interakciós mérésekkel, illetve NMR titrálásokkal**

Céлом volt, hogy megvizsgáljam az egyes pontmutációk hatását az EVH1 domén Shank3 peptiddel történő interakciója tekintetében. NMR mérésekre alkalmas, izotópjelölt mintákat, másrészt Biolayer interferometria és kisszögű röntgenszórás (SAXS) mérésekhez alkalmas, izotópjelölés nélküli mintákat kívántam előállítani, majd a kapott adatokat kiértékelni. A domének és komplexeik hőstabilitását is vizsgálni kívántam.

### **-A GBR1-3 fehérje tisztítási protokolljának beállítása, optimalizálása, a fehérje NMR vizsgálata**

Céлом volt továbbá a GKAP fehérje funkcionálisan rendezetlen, az irodalom alapján korábban ilyen formában nem előállított és jelezett GBR1-3 régiója termelési és tisztítási protokolljának kidolgozása és optimalizálása, valamint NMR vizsgálatra alkalmas minta előállítása. Céлом volt továbbá a GBR1-3 fehérje NMR mérése, majd a kapott spektrumok kiértékelése, a jelhozzárendelés elvégzése, a fehérje rendezetlen jellegének részletes jellemzése céljából.

### **3. Módszerek**

A kísérletekhez rekombináns posztzinaptikus fehérjéket és azok mutáns változatait állítottam elő bakteriális expressziós rendszerben. A fehérjéket affinitáskromatográfiával, ioncserekromatográfiával, majd méretkizárásos kromatográfiával tisztítottam, és homogenitásukat, tisztaságukat SDS-PAGE segítségével ellenőriztem.

Oldatfázisú szerkezetvizsgálata NMR spektroszkópiát alkalmaztam, amely lehetővé tette a másodlagos szerkezeti elemek és a dinamikai tulajdonságok meghatározását. A kapott spektrumokat a CCPNMR szoftverrel értékeltem ki, a dinamikai paramétereiket a Tensor2 programmal illesztettem

A globális szerkezeti paraméterek és konformációs változások elemzésére kis szögű röntgenszórást (SAXS) használtam.

A fehérje–fehérje kölcsönhatások vizsgálatához biolayer interferometriát (BLI) alkalmaztam, amely segítségével meghatároztam a kötési affinitást és a kinetikai paramétereiket. A kölcsönhatás részletesebb jellemzésére NMR titrálásra is sor került. A domének és komplexeik hőstabilitását ún. thermal shift assay (TSA) módszerrel vizsgáltam.

Az EVH1 doménre általában jellemző dinamikát a Gaussian Network Model eljárás ProDy programcsomagban implementált verziójával elemeztem.

## **4. A disszertáció tézisei**

### **1 Sikeresen előállítottam posztzinaptikus fehérjék szerkezeti és funkcionális vizsgálatára alkalmas konstrukcióit.**

**1/a Az előállított Homer1 EVH1 domén  $^{15}\text{N}$ - $^{13}\text{C}$  jelölt formában is stabil, kicsapódásmentes marad, nagy töménységben is. - /.**

*Közlemény,*

*P3,*

*O3*

A Homer1 EVH1 fehérje expresszálása *E.Coli* BL21 baktériumsejtekben jó határfokon történt, amit az SDS-PAGE vizsgálat támasztott alá. A SAXS vizsgálathoz, BLI-hez és Thermal Shift Assay-hez jelöletlen, NMR titráláshoz  $^{15}\text{N}$  jelölt, NMR

jelhozzárendeléshez pedig  $^{13}\text{C}$ - $^{15}\text{N}$  jelölt mintára volt szükségem. Minden esetben sikerült a Homer1 EVH1 fehérje variánsokat (vad típus, M65I és S97I) nagy tisztaságban, stabil, kicsapódástól mentes formában előállítanom.

**1/b Az előállított GKAP fehérje rendezetlen GBR1-3 régiója kicsapódásra hajlamos. - O4, P4**

A GKAP fehérje GBR1-3 régiójának *E.Coli* BL2 baktériumban való termelése, majd több lépéses tisztítása megtörtént. A rendezetlen minta kicsapódásra hajlamos, guanidium hidroklorid jelenlétében stabil. Ez azonban nem natív állapotban tartja a fehérjét, így szerkezeti vizsgálatokra nem alkalmas. A fehérje tisztítási protokoll rengeteg optimalizáláson ment keresztül, ami több puffer és adalék hozzáadását tartalmazta, így sikerült egy rövid ideig viszonylag stabil mintát előállítani. Készült NMR mérés is, a spektrumok kiértékelése is elindult, azonban ezek nem bizonyultak kellően jó minőségűnek ahhoz, hogy egy teljes fehérje asszignációjára alkalmasak legyenek. Így a jövőben majd további protokoll optimalizálási lépésekre van még szükség.

## **2 A Homer1 EVH1 domén oldatfázisú szerkezete funkcionálisan fontos aspektusokra világít rá. - I. Közlemény, II.**

*Közlemény,*

*P1,*

*O2*

A Homer1 fehérje EVH1 domén szerkezete alapvető vonásaiban megfelel az irodalomban korábban leírtaknak, tartalmaz egy  $\beta$ -szendvicset, 7  $\beta$ -redővel és egy C-terminális végi hosszú  $\alpha$ -hélixet (I. közlemény). Az elérhető, röntgenkristallográfiával meghatározott szerkezetekhez képest azonban kisebb eltéréseket mutat, leginkább a ligandumkötő hely közelében lévő, a 17-29, valamint a 40-43 aminosavak közötti hurokrégiókban. A ligandumkötésben közvetlenül érintett Trp24 aminosav indolgyűrűje is eltérő orientációt mutat, emiatt valószínűsíthető, hogy a ligandumkötés hatására a doménben kisebb szerkezeti-dinamikai átrendeződések következnek be, ellentétben a korábban elérhető szerkezetek által sugallt teljesen merev konformációval.

## **3 A vizsgált mutációk nem változtatják meg érdemben az EVH1 domén globális és lokális szerkezetét. - I. Közlemény, II.**

*Közlemény, P1, O2*

Az M65I mutáns HSQC spektrumát összevetve a vad típuséval azt láthatjuk, hogy lényegében az összes kémiai eltolódás máshová esik, a csúcsok nem fednek át. A csúcsok egymáshoz képest közel

maradnak, de mégis eltolódva. Ezzel szemben az S97L pontmutáció alig okoz eltéréseket a vad típus HSQC spektrumával összevetve. A megfigyeltek alapján tehát van különbség a két mutáció között, hatásuk alapvetően különbözik. A mutánsok NMR jelhozrendelését elvégezve, annak alapján a Ca és Ha kémiai eltolódásokat elemezve a másodlagos szerkezetben nem találtam lényeges eltérést a vad típushoz képest. Az elvégzett SAXS mérések alapján a globális szerkezet is hasonló maradt a vad típushoz mindkét mutáns esetében. Ugyanezt megerősítik a CD mérések is, így kijelenthető, hogy bár az  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC spektrumok egyértelműen utalnak a két mutáció eltérő hatására, azok egyike sem okoz komolyabb szerkezeti átrendeződést.

#### **4 Az egyes variánsok ligandumkötése minimálisan, hőstabilitása nagyobb mértékben különbözik. - I. Közlemény, II. Közlemény, P1, P2, O1, O2**

A biolayer interferometria (BLI) vizsgálatok a a Shank3 PRO régióból származó rövid, izotópjelölést nem tartalmazó peptid (LVPPPEEFANG) hozzáadásával történtek. Az M65I variáns esetében a kötési erősség kis mértékben gyengült, míg S97L esetében kis mértékben nőtt a vad típushoz képest.

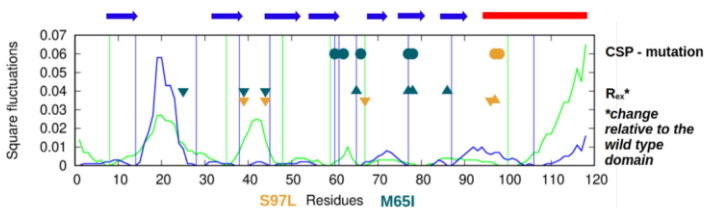
NMR titrálási kísérletek során a három variáns, a vad típus, az M65I és az S97L mutánsok esetében több csúcs esetében is hasonló típusú változásokat észleltem, ami az eredmények megbízhatóságát erősíti. Mindhárom esetben az ismert szerkezetek alapján a kötésben közvetlenül részt vevő régiók mutatják a legnagyobb változásokat.

Hőstabilitási vizsgálatok az S97L esetében részleges, enyhe stabilizáló hatást, míg az M65I variáns esetében a domén destabilizációját mutatják. A Shank3 peptiddel való kötődés egyik esetben sem befolyásolta a denaturációs kinetikát.

## **5 Az EVH1 vizsgált mutációi a domén belső dinamikájának átrendeződését okozzák - I. Közlemény, II. Közlemény, P1**

A mutáns változatok dinamikai elemzése kevés, de vélhetően releváns változásra mutatott rá a vad típus viselkedéséhez képest. A gyors (ps-ns) időskálájú mozgásokra jellemző  $S^2$  rendparaméterek igen hasonlóak mindhárom variáns esetében. A lassabb,  $\mu$ s-ms időskálájú elmozdulásokra utaló  $R_{ex}$  paraméterek eloszlása ugyanakkor jellegzetes különbségeket mutat. Az ezek mögötti konformációs átrendeződések feltárásának érdekében végzett CEST méréseink azonban nem szolgáltatott eredményt, ami az érintett mozgások időskálájának szűkebb tartományba tartozását valószínűsíti. Az EVH1 doménon elvégzett Gaussian network model

(GNM) elemzésünk arra utal, hogy a doménben jelen vannak olyan lassú időskálájú belső mozgások, amelyeket a mutációk befolyásolhatnak. Több, a feltételezhető mozgásokhoz tartozó csukló aminosav vagy a közvetlen környezete mutat ugyanis nagyobb mértékű változást a kémiai eltolódások és/vagy az  $R_{ex}$  paraméterek tekintetében. Az M65I mutáció által érintett M65 aminosav, illetve környezete pl. a két leginkább domináns GNM módusban is érintett, és az NMR-paraméterekben is változásokat mutat.



3. **Ábra:** A  $\alpha$  pozíciókhoz tartozó becsült elmozdulások (square fluctuations) az első és második módusnak megfelelően sötétzöld és kék vonalakkal ábrázolva a szekvencia mentén. A függőleges vonalak a módusokhoz tartozó csukló aminosavakat jelölik. A körök a vad típusú doménhez képest jelentős kémiai eltolódás-változást mutató aminosavakat jelölik, a gyémánt a ligandum kötődéskor bekövetkező, a vad típusú doménben észlelttel eltérő változást mutatja. A háromszögek olyan helyeket jelölnek, ahol a  $R_{ex}$  hozzájárulások jelentős változást mutatnak a vad típushoz képest; lefelé mutató szimbólum a csökkenést,

*felfelé mutató a növekedést jelzi az  $R_{ex}$  paraméterekben. A feltüntetett pozíciókban a változás jelentős  $R_{ex}$ -re ( $> 2,5$  Hz) történő átmenetet okoz, és maga a változás meghaladja az 1 Hz-t. A szimbólumok színe a mutánsok szerint van jelölve.*

## **5. Diskusszió**

Munkám során meghatároztam a Homer1 EVH1 domén oldatfázisú szerkezetét, mely ismereteim szerint ezen domén első NMR-szerkezete. A szerkezet a kötőhely mozgékony mivoltára utal, és ezt a megfigyelést erősítik az oldatfázisú dinamika vizsgálata során kapott eredményeim. A vad típusú Homer1 EVH1 domén az NMR tanúsága szerint a ps-ns időskálán merev, de a kapott  $R_{ex}$  hozzájárulások alapján a  $\mu$ s-ms időskálán feltételezhetően jelentősebb belső mozgásokkal jellemezhető. Ezek a mozgások érintik a ligandumkötő régió környékét, valamint az általunk azonosított, pozitív töltésű felszíni részhez közeli hurokrégiókat is. Ugyanezt a képet erősítik a két vizsgált mutáns kapcsán kapott eredményeim. A SAXS és a CD egyértelműen azt mutatják, hogy sem az S97L, sem az M65I mutáns esetében nem változik meg érdemben a domén térszerkezete. A rövid, szinte csak a minimális kötő régiót tartalmazó Shank3 peptiddel való kölcsönhatásban sem észlelhető érdemi változás a mutációk hatására. Ugyanakkor a dinamikai jellemzők elemzése egy jól definiált időskálán markáns különbségekre világít rá. Megjegyzendő, hogy a dinamikai

különbségek megléte megfelelő magyarázattal szolgálhat az M65I mutáns HSQC spektrumában észlelt nagyobb mértékű változásra, még ha ez meglepőnek is tűnhet, és kulcsot jelenthet a mutációk funkcionális jelentőségének megértéséhez is. A GKAP fehérje GK-kötő régiójának vizsgálata is célom volt, és bár értem el előrelépést, ebben a projektben végül nem sikerült olyan konstrukciót előállítanom, amely részletes funkcionális vizsgálatra lett volna alkalmas.

Eredményeim összességében megerősítik a szerkezetvizsgáló technikák egymást kiegészítő jellegét, rámutatva, hogy az oldatfázisú NMR-vizsgálatok még egy jól jellemzettnek tekinthető molekulacsalád esetében is fontos új aspektusokkal gazdagíthatják ismereteinket, elsősorban a dinamikai viselkedés tekintetében.

## 6. Közlemények

### A tézisek alapjául szolgáló közlemények:

I. Közlemény: Zs. E. Kálmán, A.Czajlik, B. Maruzs, **F. Farkas**, I. Pap, Cs. Homonnay, T. Klumpler, Gy. Batta, Z. Gáspári, B. Péterfia, "Structural modelling and dynamics of the full-length Homer1 multimer"

doi: <https://doi.org/10.1101/2025.05.26.655084>

II. Közlemény: **F. Farkas**, B. Maruzs, Zs. E. Kálmán-Dobson, T. Klumpler, Gy. Batta, B. Ferenc Péterfia, Z. Gáspári, "Modulation of

the internal dynamics of the Homer1 EVH1 domain by putative autism-associated mutations” (közlésre elfogadva)

A disszertációhoz kapcsolódó poszter és szóbeli prezentációk:

P1 **F. Farkas**, Zs. E. Dobson-Kálmán, G. Batta, B.F. Péterfia, Z. Gáspári “Structural investigation of the wild-type and mutant EVH1 domain of the Homer1 protein in regards of Shank interaction” , 49th FEBS CONGRESS, Istanbul, Turkey, 05-09 July 2025.

P2 **F. Farkas**, Zs. E. Dobson-Kálmán, G. Batta, B.F. Péterfia, Z. Gáspári, „The Homer1-Shank3 interaction: NMR and SAXS studies on wild type and mutant Homer1 EVH1 domains” Magyar Molekuláris Élettudományi Konferencia, Eger, Magyarország, 28-30 March 2025.

P3 **F. Farkas**, Zs. E. Dobson-Kálmánl G. Batta, B.F. Péterfia, Z. Gáspári, „Structural studies of the HOMER1 protein: combining experiments and modeling”, 48th FEBS CONGRESS, Milano, Olaszország, 29 Jun- 03 July 2024.

P4 **F. Farkas**, A. Czajlik, G. Batta, B. Péterfia, Z. Gaspari, “Atomiclevel investigations of the PSD-95 GK domain and its interaction with GKAP” July, 2021 – The 45th FEBS Congress, Ljubljana, Slovenia (online conference).

O1 **F.Farkas**. ‘Investigation of the Homer1:Shank3 interaction.’ Jun, 2025 - PhD Proceedings, Budapest Hungary. Scientific talk.

O2 **F.Farkas.** “Structural and functional investigation of the wild type and mutant EVH1 domain of the HOMER1 protein.” Jun, 2024 - PhD Proceedings, Budapest Hungary. Scientific talk.

O3 **F.Farkas.** “Structural and functional investigation of the postsynaptic Homer protein”. Jun, 2023 - PhD Proceedings, Budapest Hungary. Scientific talk.

O4 **F.Farkas.** “Optimization of the expression and purification protocol of the GBR region of GKAP protein and initial NMR analysis.” Jun, 2022 - PhD Proceedings, Budapest Hungary. Scientific talk.

A disszertációhoz nem kapcsolódó egyéb publikációk:

Sz1 E. Nagy-Kanta, Zs. E. Kálmán, H. Tossavainen, T. Juhász, **F. Farkas**, J. Hegedüs, M. Keresztes, T. Beke-Somfai, Z.Gáspári, P. Permi, B.Péterfia “Residual flexibility in the topologically constrained multivalent complex between the GKAP scaffold and LC8 hub proteins”

doi: <https://doi.org/10.1111/febs.70219>

## Irodalomjegyzék

Ball, L. J., Jarchau, T., Oschkinat, H., & Walter, U. (2002).

EVH1 domains: Structure, function and interactions. *FEBS*

*Letters*, 513(1), 45–52. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)03291-4](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)03291-4)

Beneken, J., Tu, J. C., Xiao, B., Nuriya, M., Yuan, J. P., Worley, P. F., & Leahy, D. J. (2000). Structure of the Homer EVH1 domain-peptide complex reveals a new twist in polyproline recognition. *Neuron*, 26(1), 143–154. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81145-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81145-9)

Boeckers, T. M. (2006). The postsynaptic density. *Cell and Tissue Research*, 326(2), 409–422. <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0274-5>

Chen, X., Vinade, L., Leapman, R. D., Petersen, J. D., Nakagawa, T., Phillips, T. M., Sheng, M., & Reese, T. S. (2005). Mass of the postsynaptic density and enumeration of three key molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(32), 11551–11556. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505359102>

Dosemeci, A., Weinberg, R. J., Reese, T. S., & Tao-Cheng, J.-H. (2016). The Postsynaptic Density: There Is More than

Meets the Eye. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 8, 23.

<https://doi.org/10.3389/fnsyn.2016.00023>

Droogers, W. J., & MacGillavry, H. D. (2023). Plasticity of postsynaptic nanostructure. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 124, 103819.

<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2023.103819>

Feng, W., Tu, J., Yang, T., Vernon, P. S., Allen, P. D., Worley, P. F., & Pessah, I. N. (2002). Homer regulates gain of ryanodine receptor type 1 channel complex. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(47), 44722–44730.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M207675200>

Feng, W., & Zhang, M. (2009). Organization and dynamics of PDZ-domain-related supramodules in the postsynaptic density. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(2), 87–99.

<https://doi.org/10.1038/nrn2540>

Grabrucker, A. M., Schmeisser, M. J., Schoen, M., & Boeckers, T. M. (2011). Postsynaptic ProSAP/Shank scaffolds in the cross-hair of synaptopathies. *Trends in Cell Biology*,

21(10), 594–603.

<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.07.003>

Hayashi, M. K., Ames, H. M., & Hayashi, Y. (2006). Tetrameric hub structure of postsynaptic scaffolding protein homer.

*The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(33), 8492–8501.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2731-06.2006>

Hayashi, M. K., Tang, C., Verpelli, C., Narayanan, R., Stearns, M. H., Xu, R.-M., Li, H., Sala, C., & Hayashi, Y. (2009). The postsynaptic density proteins Homer and Shank form a polymeric network structure. *Cell*, 137(1), 159–171.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.050>

Luo, P., Fei, F., Zhang, L., Qu, Y., & Fei, Z. (2011). The role of glutamate receptors in traumatic brain injury: Implications for postsynaptic density in pathophysiology. *Brain Research Bulletin*,

85(6), 313–320.

<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.05.004>

Luo, P., Li, X., Fei, Z., & Poon, W. (2012). Scaffold protein Homer 1: Implications for neurological diseases.

*Neurochemistry International*, 61(5), 731–738.

<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.06.014>

Romorini, S., Piccoli, G., Jiang, M., Grossano, P., Tonna, N., Passafaro, M., Zhang, M., & Sala, C. (2004). A functional role of postsynaptic density-95-guanylate kinase-associated protein complex in regulating Shank assembly and stability to synapses. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(42), 9391–9404.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3314-04.2004>

Sala, C., Vicidomini, C., Bigi, I., Mossa, A., & Verpelli, C. (2015). Shank synaptic scaffold proteins: Keys to understanding the pathogenesis of autism and other synaptic disorders. *Journal of Neurochemistry*, 135(5), 849–

858. <https://doi.org/10.1111/jnc.13232>

Sheng, M., & Hoogenraad, C. C. (2007). The postsynaptic architecture of excitatory synapses: A more quantitative view. *Annual Review of Biochemistry*, 76, 823–847.

<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.76.060805.1600>

Shin, S. M., Zhang, N., Hansen, J., Gerges, N. Z., Pak, D. T. S., Sheng, M., & Lee, S. H. (2012). GKAP orchestrates activity-dependent postsynaptic protein remodeling and homeostatic scaling. *Nature Neuroscience*, *15*(12), 1655–1666. <https://doi.org/10.1038/nn.3259>

Shiraishi-Yamaguchi, Y., & Furuichi, T. (2007). The Homer family proteins. *Genome Biology*, *8*(2), 206. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-2-206>

Suzuki, T., Kametani, K., Guo, W., & Li, W. (2018). Protein components of post-synaptic density lattice, a backbone structure for type I excitatory synapses. *Journal of Neurochemistry*, *144*(4), 390–407. <https://doi.org/10.1111/jnc.14254>

Verpelli, C., Schmeisser, M. J., Sala, C., & Boeckers, T. M. (2012). Scaffold proteins at the postsynaptic density. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *970*, 29–61. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0932-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0932-8_2)

