

PÁZMÁNY PÉTER KATOLIKUS EGYETEM
ROSKA TAMÁS MŰSZAKI ÉS TERMÉSZETTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA



Nagy-Kanta Eszter

A GKAP posztszinaptikus állványfehérje szerkezeti és funkcionális vizsgálata

PhD Disszertáció tézisei

Témavezető:

Prof. Dr. Gáspári Zoltán DSc

2025

Bevezetés

Az eredendően rendezetlen fehérjék (*intrinsically disordered protein/region*, IDP/IDR) nem egy stabil 3D szerkezettel, hanem változatos, egymásba átalakulni képes konformerek sokaságával (szerkezeti sokasággal) jellemezhetőek. Ennek a nagyfokú plaszticitásnak köszönhetően rendkívül változatos feladatokat képesek ellátni az élő sejtekben. Jellemzőjük, hogy rövid lineáris motívumokkal (*short linear motif*, SLiM) kapcsolódnak partnereikhez, ezáltal kifinomult szabályozási, modulálási lehetőségeket kínálnak.

A memória, tanulás és szinaptikus plaszticitás háttérében komplex és változatos molekuláris mechanizmusok állnak. A serkentő szinapszisok fogadó oldalán levő neuronok dendrittüskéinél a membrán citoplazma felőli oldalán kialakuló sűrű, szövevényes, mikroszkóppal jól látható komplex fehérjehálózatot posztszinaptikus denzitásnak (PSD-nek) nevezzük. A PSD elengedhetetlen eleme a szinaptikus jelátvitelnek. Neurotranszmitter receptorok, állványfehérjék, citoskeletális fehérjék, jelátviteli molekulák alkotják. Működésében minden tényező releváns: a hálózat kialakításában résztvevő komponensek egymáshoz kapcsolódása, komplexek és szuperkomplexek kialakulása, valamint ezek változatos eloszlása különböző típusú neuronokban és különböző agyi régiókban [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11]. Bármilyen zavar ebben a komplex hálózatban súlyos funkcionális és szerkezeti rendellenességekhez vezethet az érintett neuronokban. Sok PSD fehérje módosulatait, mutációit leírták már neurodegeneratív kórképekkel összefüggésben [12], [13], [14], [15], [16]. Az egyes fehérjék szerkezeti jellemzőinek aminosavszintű feltérképezésével, valamint a komponensek egymáshoz kapcsolódásának részleteinek megismerésével olyan mélységben írhatunk le egy-egy folyamatot, aminek közvetlen terápiás vagy diagnosztikai jelentősége lehet.

Az állványfehérjék, amik a posztszinaptikus denzitás vázát felépítik és fenntartják, négy családba sorolhatók, ezek: a MAGUK, a GKAP, a SHANK és a HOMER fehérjecsaldok. A MAGUK fehérjecsaldok enzimatikusan inaktív guanilát

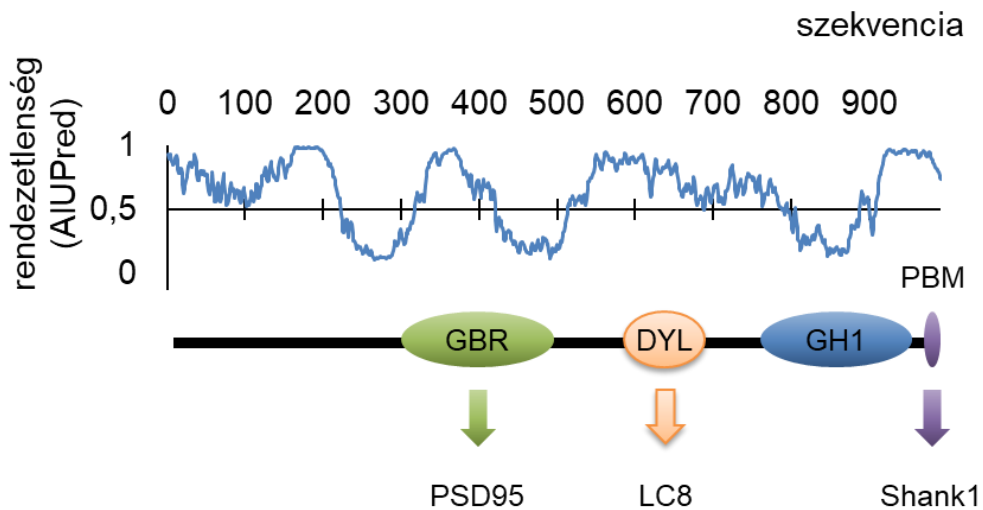
kináz (GK) doménje képes kötődni a SAPAP (vagy más néven GKAP, azaz GK-asszociált protein, vagy DLGAP1, *Discs large-associated protein*) fehérjék GK-kötő régiójához, ami aztán C terminális rövid motívumon keresztül kötődik a SHANK család PDZ doménjéhez. A kialakuló szuperkomplexek lapos rétegszerű struktúrába rendeződnek, ami lehetővé teszi, hogy bázisként szolgáljanak a kapcsolódó receptorok és *downstream* jelátviteli molekulák horgonyzásához [17], [18], [19].

A GKAP fehérje a SAPAP öttagú fehérjecsald egyik tagja. Predikció alapján szinte teljes hosszában rendezetlen (ld. 1. ábra). Szekvenciáján több SLiM-et ismerünk, így lép interakcióba a PSD95 GK doménjével (elnevezése is innen származik, GK-asszociált protein), a Shank fehérje PDZ doménjével, illetve a dinein könnyű lánc (DLC, *dynein light chain*, vagy LC8) fehérjével is. Az ismert régiók közül több bivalens/multivalens, vagyis egyidejűleg több partnermolekula kötésére is képes. Ilyen a GK-kötő szegmens, ami öt 14 aminosavas ismétlődő motívumot foglal magába, illetve a DLC-kötő domén, amiben két kötőmotívum ismétlődik. A Shank1 PDZ kötő domén egy C terminális motívum [20], [21]. A GKAP fehérje funkcionális egységeit ld. az 1. ábrán.

Az LC8 fehérjét elsőként a dinein motor komplex részeként azonosították, de azóta rengeteg más szerepben is leírták; ez a dimer fehérje ún. *hub*, vagyis csomóponti fehérje. Több, mint 100 különböző partnerhez képes kötődni, sokféle különböző sejtalkotóban lokalizálódik együtt partnereivel. Elősegíti rendezetlen monomer partnereinek önmagukkal való asszociációját (dimerizációját vagy multimerizációját), multivalens hálózatok kialakítását. Feltételezések szerint a GKAP fehérjével való asszociációja során is ilyen folyamatokban vesz részt, miközben kapcsolatot teremt a PSD állványfehérje komplexek és motor komplexek között, a mikrotubulusok dinamikájában, a centroszóma pozicionálásban és a sejt polarításban is szerepet játszva [22], [23].

A GKAP C terminális régiója a Shank fehérje PDZ doménjéhez kötődik. A Shank1 egy másik posztszinaptikus állványfehérjékből álló család, a SHANK család egyik tagja, ami szintén nagymértékű rendezetlenséget mutat [24].

A jelenleg elérhető atomi felbontású szerkezetvizsgáló módszerek egyike az NMR (nukleáris mágneses magrezonancia) spektroszkópia. Segítségével atomi felbontású információ nyerhető egy-egy molekula háromdimenziós szerkezetéről, sőt, mozgékony, oldat fázisban folyamatosan változó szerkezetű molekulák vizsgálata is lehetséges. Ilyen módon részletes adatokat nyerhetünk akár igen változatos konformációs sokasággal jellemezhető fehérjemolekulákról is. NMR spektroszkópia segítségével nem csupán egy-egy mozgékony fehérjeszegmens szerkezeti preferenciáiról nyerhetünk információt, hanem képet kaphatunk a fehérje-fehérje interakciókban érintett régiókról és a kötődés hatására bekövetkező konformációváltozások jellegéről is.



1. ábra: A teljes hosszúságú *Rattus norvegicus* GKAP fehérje (1-es izoforma) AIUPred rendezetlenségi predikciója [26], illetve a szakirodalomban leírt régiói és interakciós partnerei.

Célkitűzések

Munkám során a GKAP hosszabb szakaszainak funkcionális és szerkezeti vizsgálatát tűztem ki célul; mivel predikció alapján nagyrészt rendezetlen fehérje, ezért szerkezeti jellemzésére az NMR spektroszkópiát választottam. Fontosnak tartottam mindkét irányból megvizsgálni a kialakuló komplexek szerkezeti jellegzetességeit, ezért kétféle felállásban, alternáló izotóposan jelölt molekulákkal végeztünk NMR vizsgálatokat. Az NMR eredményeket kiegészítettem molekuladinamikai számításos, illetve egyéb biokémiai vizsgálati módszerekkel, hogy a GKAP szegmenseit és komplexeiket átfogóan jellemezzem.

Doktori munkám során célul tűztem ki:

- a GKAP posztszinaptikus állványfehérje rendezetlen régióit, a dinein kötő szakaszt és a C terminális PDZ domént kötő szakaszt előállítani és tisztítani további analitikai célra.
- az előállított rendezetlen szakaszokat többféle biokémiai vizsgálati technikával jellemezni, különös figyelemmel a méretükre, tömegükre, hidrodinamikai átmérőjükre.
- az alkalmas tisztaságban és töménységben előállított konstrukciókat NMR spektroszkópiával részletes szerkezeti vizsgálatnak alávetni, tekintettel a globális és lokális, aminosav szintű jellegzetességekre is.
- a szóban forgó fehérjerégiókat partnereikkel komplexben vizsgálni, kötődési kinetikájukat jellemezni, illetve részletes szerkezeti elemzést készíteni NMR spektroszkópiás mérések alapján, molekuladinamikai számításos módszerekkel kiegészítve.

A disszertáció tézisei

1. tézispont

NMR mérésre alkalmas tisztaságban és töménységben előállítottam a posztszinaptikus denzitásban résztvevő GKAP két régióját és a dinein könnyű lánc (LC8) fehérjét. A GKAP fehérje dinein kötő régiójának előállítási és tisztítási protokollját kidolgoztam és optimalizáltam, hogy a minta tulajdonságai és körülményei minél jobb jel/zaj arány elérését tegyék lehetővé magasabb dimenziójú NMR mérések során.

A tézisponthoz kapcsolódó közlemény: [J1]

A tézisponthoz kapcsolódó szóbeli előadások és poszter prezentációk: [O2]-[O6], [P3]-[P11]

2. tézispont

Elvégeztem a jelhozzárendelést (kémiai eltolódás asszignációt) olyan fehérjeszakaszok esetében amiket korábban még nem vizsgáltak NMR módszerrel, illetve amelyeket az általam alkalmazottaktól eltérő körülmények között vizsgáltak.

2.a. Elvégeztem a GKAP dinein kötő régióinak a teljes főlánc és részleges oldallánc asszignációját (az N, HN, C', C α , C β , H α és H β atomok 100%-át, a C γ és H γ atomok 52% illetve 61%-át rendeltem hozzá sikeresen, ld. 2.d ábra).

2.b. Elvégeztem a dinein könnyű lánc fehérje részleges főlánc asszignációját, mert a BMRB adatbázisban nem érhető el olyan kémiai eltolódás adatsor, ami hozzáadott TCEP redukálószer melletti mérés alapján készült.

2.c. Elvégeztem a GKAP fehérje 43 aminosavas C terminális régiójának teljes főlánc, és részleges oldallánc asszignációját (ld. 4. ábra).

A tézisponthoz kapcsolódó közlemények: [J1]-[J2]

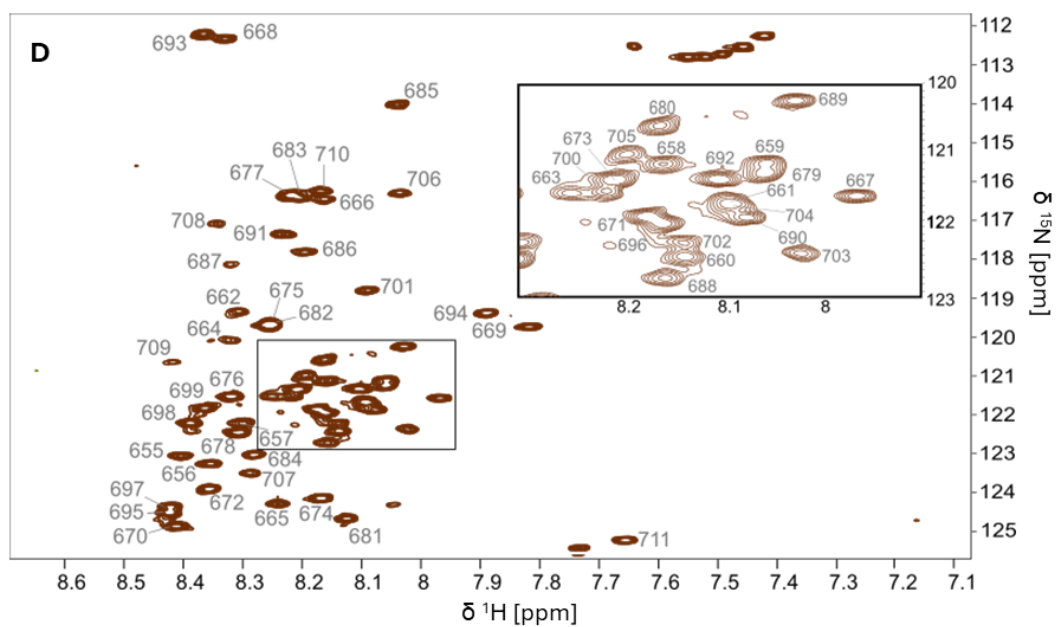
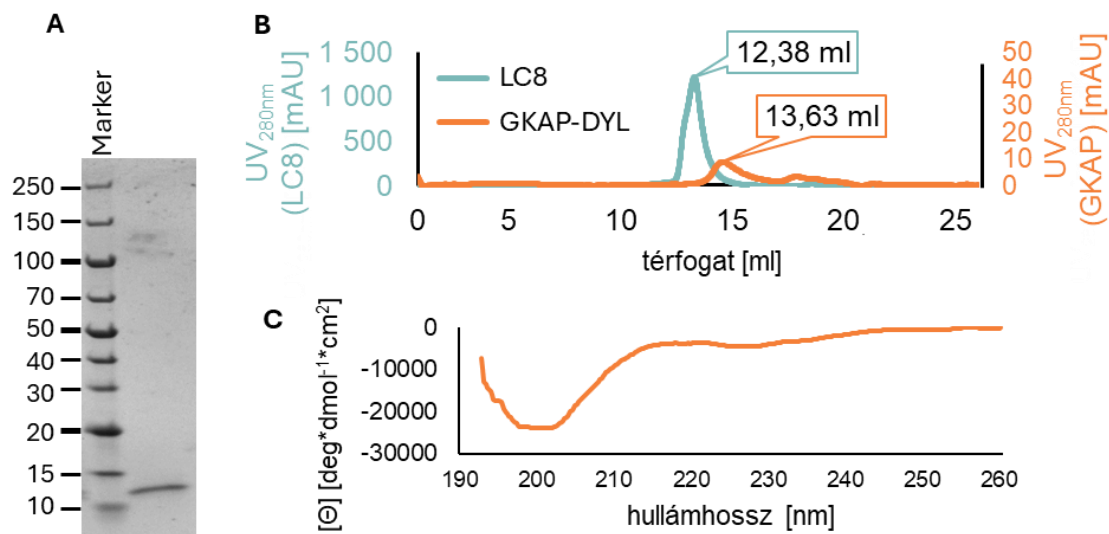
A tézisponthoz kapcsolódó szóbeli előadások és poszter prezentációk: [O1]-[O6], [P1]-[P11]

3. tézispont

NMR méréssel, SDS-PAGE futtatással, SEC analitikai géloszlopszűréssel és CD spektroszkópiával igazoltam, hogy a GKAP fehérje dineinkötő régiója teljes hosszában funkcionálisan rendezetlen. A C α -C β másodlagos kémiai eltolódások elemzésével megállapítottam, hogy ez a régió az első kötőmotívum környékén enyhe nyújtott konformáció preferenciával jellemezhető, míg a kötő motívumokon kívüli szakaszokon változó mértékű helikális hajlam figyelhető meg (ld. 2. ábra).

A tézisponthoz kapcsolódó közlemény: [J1]

A tézisponthoz kapcsolódó szóbeli előadások és poszter prezentációk: [O2]-[O6], [P3]-[P11]

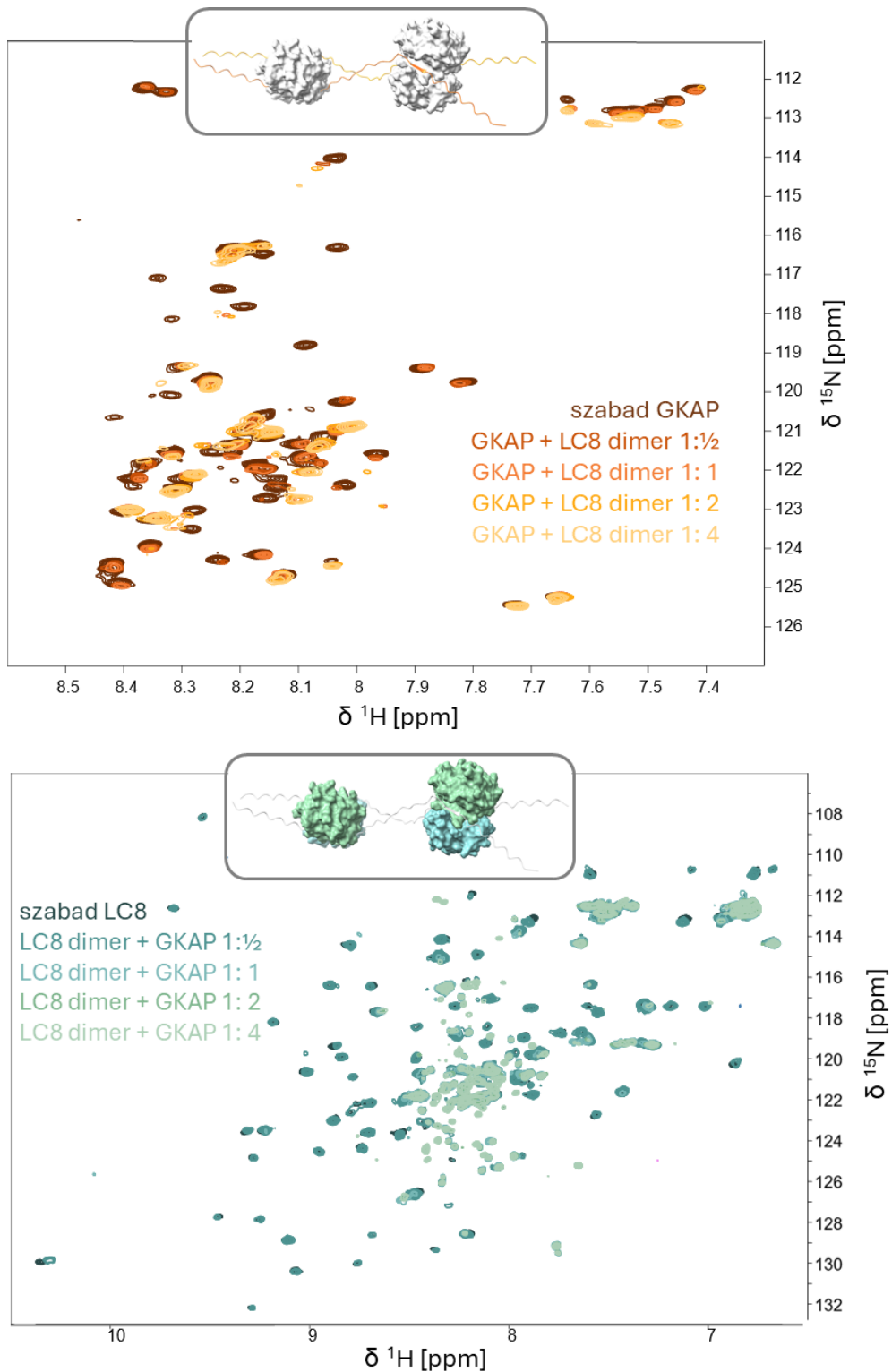


2. ábra: A GKAP dinein kötő régiójának kísérletes jellemzése szabad formában. (A) SDS-PAGE futtatás, amin a GKAP-DYL lassabban migrál a vártnál, 13 kDa tömegűnek látszódik 7 kDa helyett. (B) Analitikai méretkizárásos kromatográfiás mérés során nagyobb hidrodinamikai dimenziójúnak látszik a GKAP-DYL mint egy hasonló tömegű, globuláris fehérje esetében várnánk (mint például az LC8). (C) A GKAP-DYL távoli UV CD spektruma is megerősíti, hogy a fehérjeszakasz rendezetlen. (D) A GKAP-DYL szakasz ^1H - ^{15}N HSQC spektrumán alacsony jeldiszperzió látható. (E, F) A Ca - Cb , illetve Ha másodlagos kémiai eltolódások szintén a fehérje rendezetlenségét mutatják, igen enyhe másodlagos szerkezeti preferenciákkal. A két kötőmotívumot világos sárga színnel kiemeltem.

4. tézispont

NMR méréssel jellemeztem a GKAP-DYL+LC8 komplex szerkezetét. Megállapítottam, hogy a GKAP bizonyos szakaszai kötött állapotban is megőrzik flexibilitásukat, ugyanakkor igazoltam, hogy egy jól meghatározott összetételű komplex alakul ki, mivel nem jelenik meg több különböző jelsorozat a HSQC spektrumon. Ugyanezt megmutattam az LC8 fehérje NMR mérésével is: az eltűnő jelek, különböző jelsorozatok felbukkanásának hiánya egy nagy molekulaméretű komplex kialakulását bizonyítják. Megmutattam, hogy a GKAP két különböző kötőmotívuma különbözőképpen alakít ki kötést az LC8-cal, és hogy a motívum környékén levő 10-14 aminosav is érintett az interakcióban (ld. 3. ábra).

NMR mellett más kísérletes módszerekkel is jellemeztem a komplexet. CD spektroszkópiával igazoltam, hogy a GKAP dinein kötő régió és az LC8 fehérje komplexének kialakulása során a másodlagos szerkezeti elemek arányában lényegi változás nem történik. BLI méréssel igazoltam, hogy a GKAP fehérje dinein kötő régióján egyidejűleg mindkét kötő motívumhoz képes LC8 partnerfehérje kötődni. Megállapítottam, hogy a komplex disszociációs állandója, $K_d = 0,29 \mu\text{M}$. DLS méréssel megbecsültem a komplex méretét, ami megfelelt az előzetesen számított értékeknek (56 kDa).



3. ábra: Jelölt GKAP-DYL + jelöletlen LC8 „forward” titrálás, ^1H - ^{15}N HSQC spektrumok, valamint jelölt LC8 + jelöletlen GKAP-DYL „reverz” titrálás, ^1H - ^{15}N HSQC spektrumok.

A tézisponthoz kapcsolódó közlemény: [J1]

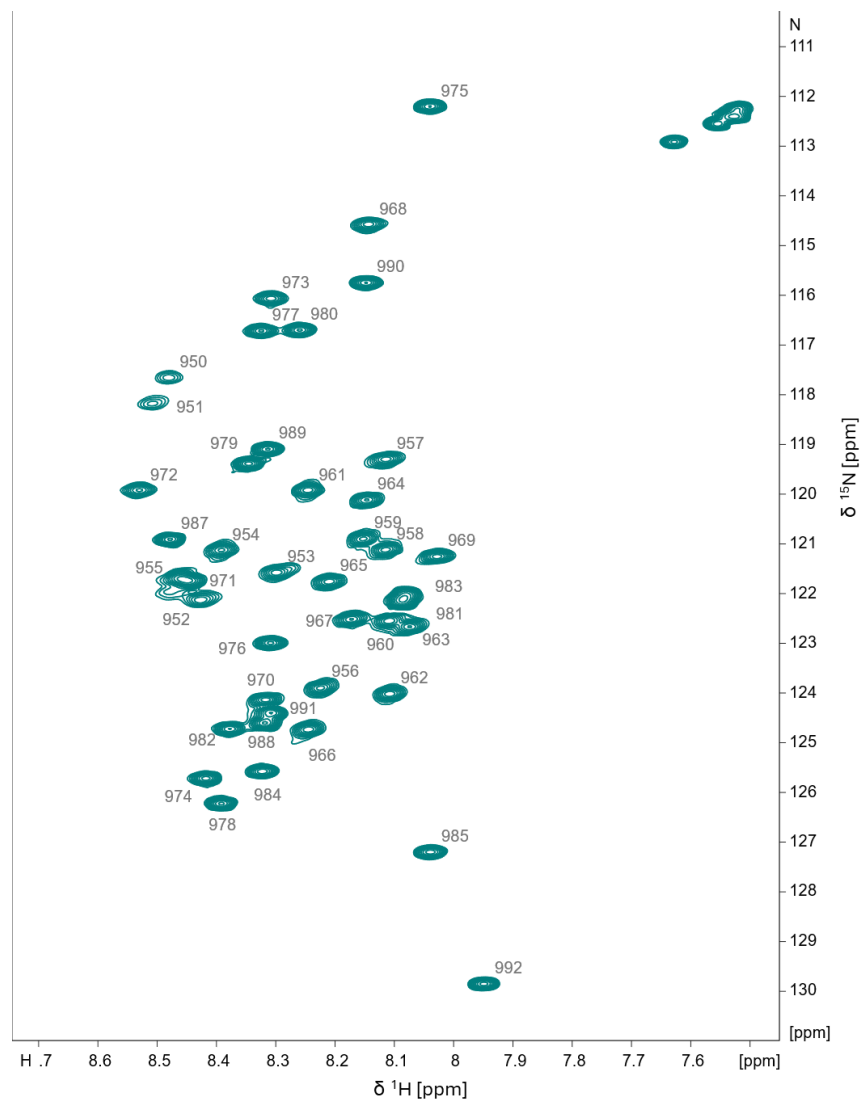
A tézisponthoz kapcsolódó szóbeli előadások és poszter prezentációk: [O2]-[O6], [P3]-[P11]

5. tézispont

NMR spektroszkópiával igazoltam, hogy a GKAP C terminális régiója majdnem teljes hosszában funkcionálisan rendezetlen (ld. 4. ábra). Az NMR mérések alapján megállapítottam, hogy az 950-970 aminosavak között enyhe helikális szerkezeti preferenciával jellemezhető. Közvetlenül a kötőmotívum előtt egy kanyar (*turn*) szerkezet található, melyhez hasonló elem észlelhető egyes korábban leírt komplex szerkezetekben is. Kísérleti eredményeim alapján a GKAP C-terminális régiója partnerkötés hatására a várttól eltérő módon viselkedik. Bár nagyrészt megőrzi rendezetlenségét, nem csupán a kötés kialakításáért elsősorban felelős aminosavak, hanem a C-terminálistól távolabbi pozíciók is jelentős mértékben érintettek. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a teljes hosszúságú molekulák közötti kölcsönhatás során létrejövő komplex nem modellezhető csupán a kötés létrejöttéhez elsődlegesen szükséges molekularészletekről meglévő ismereteink alapján.

A tézisponthoz kapcsolódó közlemény: [J2]

A tézisponthoz kapcsolódó szóbeli előadások és poszter prezentációk: [O1], [P1]-[P2]



4. ábra: A GKAP-Ct43 konstrukció ^1H - ^{15}N HSQC spektruma.

Diszkusszió

Munkám során sikeresen előállítottam és NMR spektroszkópiával, illetve más kísérletes technikákkal vizsgáltam a GKAP posztszinaptikus denzitás állványfehérje két különálló rendezetlen régióját. Elsőként mutattam be kísérletes bizonyítékokat arra, hogy ez a két szegmens rendezetlen, valamint jellemeztem szerkezetüket. Bemutattam, hogy az NMR és a molekuladinamika együttes alkalmazása informatív lehet összetett, de rugalmas rendszerek esetében. Az eredményeim alapján igazolódott, hogy rendezetlen fehérjék és komplexeik szerkezetvizsgálata során releváns lehet nem csak a szűken értelmezett SLiM motívumokat, hanem a környező szakaszaikat is figyelembe venni, mert jelentős szereplői lehetnek egy-egy interakciónak. A mért NMR spektrumok kiértékelésével, molekuladinamikai futtatások elemzésével részletesen bemutattam a vizsgált dinein kötő régió és LC8 dimer molekula között kialakuló komplex globális szerkezetét is, illetve aminosavsztintű kontaktusait is. A C-terminális régió vizsgálata során nagyfokú rendezetlensége mellett azt is igazoltam, hogy az AlphaFold2 becslésének megfelelően a GKAP 950-970 szakasza helikális hajlammal írható le. Eredményeim megerősítik ennek a régiónak az oldatbeli konformációs preferenciáit.

A posztszinaptikus denzitás alkotóelemeinek szerkezeti és funkcionális vizsgálata elengedhetetlen ahhoz, hogy olyan sejtszintű folyamatokat jobban megérthessünk, mint például az agyi ingerület továbbítása. Ahhoz, hogy terápiás eljárásokat vagy hatóanyagokat fejleszthessünk neurológiai betegségek kezelésére, nem csupán egy-egy fehérje szerkezetét kell minél részletesebben leírni, hanem az elemek egymáshoz kapcsolódását és dinamikáját is. Az ilyen komplexek ismeretében jobban megérthetjük az olyan folyamatok molekuláris szintű hátterét, mint a tanulás, memória vagy az agyi plaszticitás [13]. A GKAP fehérje aminosavsztintű, illetve funkcionális egységek szerinti vizsgálatával hozzájárultam ahhoz, hogy jobban értsük a posztszinaptikus denzitást felépítő molekulák működését, így az agyunk működésének hátterében álló molekuláris folyamatokat.

Közlemények

A disszertáció alapjául szolgáló, téziseket alátámasztó közlemények

[J1] **Eszter Nagy-Kanta**, Zsófia E. Kálmán, Helena Tossavainen, Tünde Juhász, Fanni Farkas, József Hegedüs, Melinda Keresztes, Tamás Beke-Somfai, Zoltán Gáspári, Perttu Permi, & Bálint Péterfia (2025). Residual flexibility in the topologically constrained multivalent complex between the GKAP scaffold and LC8 hub proteins. *The FEBS Journal*. 2026 Jan;293(1):76-95. doi: 10.1111/febs.70219.

[J2] **Eszter Nagy-Kanta**, Anna Sánta, Zsófia E. Kálmán, Jessica Amy Li, Perttu Permi, Zoltán Gáspári, Bálint Péterfia (2025). 1H, 13C, and 15N resonance assignment of the C terminal region of the disordered postsynaptic scaffold protein GKAP. *Journal of Biomolecular NMR Assignments*. 2025 Nov 5;20(1):2. doi: 10.1007/s12104-025-10253-2.

A disszertációhoz kapcsolódó szóbeli előadások és poszter prezentációk

[O1] **Eszter Nagy-Kanta**, Anna Sánta, Zsófia E. Kálmán, Perttu Permi, Zoltán Gáspári, Bálint Péterfia. Insights on the interaction between the postsynaptic GKAP and Shank scaffold proteins. September, 2025 – FEBS3+ Meeting, Belgrade, Serbia. Short talk.

[O2] **Eszter Nagy-Kanta**, Zsófia Dobson-Kálmán, Helena Tossavainen, Zoltán Gáspári, Perttu Permi, Bálint Péterfia. Structural description of the multivalent interaction of the post-synaptic scaffold protein GKAP and dynein motor molecule. June, 2024 – FEBS Congress, Milano, Italy. Speed talk.

[O3] **Nagy-Kanta Eszter**, Kálmán Zsófia, Gáspári Zoltán. A GKAP és a DLC2 multivalens komplexének jellemzése NMR és molekuladinamika segítségével. May, 2024 – Hungarian NMR Discussion Group Meeting, Balatonszemes, Hungary. Scientific talk.

[O4] **Eszter Nagy-Kanta**, Helena Tossavainen, Zoltán Gáspári, Perttu Permi, Bálint Péterfia. A posztszinaptikus GKAP fehérje és a dinein könnyűlánc (DYNLL2) multivalens interakciójának vizsgálata. October, 2022 - Hungarian NMR Discussion Group Meeting, Balatonszemes, Hungary. Scientific talk.

[O5] **Eszter Nagy-Kanta**, Bálint Péterfia, József Hegedüs, Melinda Keresztes, Viktor Farkas, Perttu Permi, Zoltán Gáspári. Functional and structural investigation of an intrinsically disordered segment of the post-synaptic scaffold protein GKAP. October,

2019 – From Protein Complexes to Cell-Cell Communication, Esztergom, Hungary. Scientific talk.

[O6] **Eszter Nagy-Kanta**. Functional and structural investigation of the post-synaptic scaffold protein GKAP. June, 2019 – PhD Proceedings, Budapest, Hungary. Scientific talk.

[P1] **Eszter Nagy-Kanta**, Anna Sánta, Perttu Permi, Zoltán Gáspári, Bálint Péterfia. Connecting the dots in the postsynapse: interaction between the postsynaptic GKAP and Shank scaffold proteins. July, 2025 – 49th FEBS Congress, Istanbul, Turkey.

[P2] **Eszter Nagy-Kanta**, Anna Sánta, Perttu Permi, Zoltán Gáspári, Bálint Péterfia. Connecting the dots: the interaction between the postsynaptic GKAP and Shank scaffold proteins. March, 2025 – Hungarian Molecular Life Sciences Conference, Eger, Hungary.

[P3] **Eszter Nagy-Kanta**, Zsófia E. Kálmán, Zoltán Gáspári. Diversity in the bivalent and multivalent interactions of the LC8 hub protein. September, 2024 – FEBS3+ Meeting: Exploring Molecular Frontiers, Pula, Croatia.

[P4] **Eszter Nagy-Kanta**, Zsófia E. Kálmán, Bálint Péterfia, Zoltán Gáspári. Structural investigation of the multivalent complex of the GKAP scaffold and LC8 hub protein. August, 2024 – Annual Meeting of the Hungarian Biochemical Society, Budapest, Hungary. Poster prize, 2nd place.

[P5] **Eszter Nagy-Kanta**, Zsófia E. Kálmán, Helena Tossavainen, Zoltán Gáspári, Perttu Permi, Bálint Péterfia. Structural description of the multivalent interaction of the post-synaptic scaffold protein GKAP and dynein motor molecule. June, 2024 – 48th FEBS Congress, Milano, Italy; and Young Scientists' Forum, Pavia, Italy.

[P6] **Eszter Nagy-Kanta**, Zsófia E. Kálmán, Bálint Péterfia, Zoltán Gáspári. Egy multivalens fehérje-fehérje interakció elemzése NMR mérésekkel és bioinformatikai módszerekkel. April, 2024 – Biotechnology Days of the Hungarian Biotechnology Students' Association, Budapest, Hungary.

[P7] **Eszter Nagy-Kanta**, Bálint Péterfia, Fanni Farkas, Perttu Permi, Maarit Hellman, Helena Tossavainen, Zoltán Gáspári. NMR-based structural characterization of the post-synaptic density scaffold protein GKAP. November, 2021 – Hungarian Molecular Life Sciences, Eger, Hungary.

[P8] **Eszter Nagy-Kanta**, Anna Sánta, Fanni Farkas, Perttu Permi, Maarit Hellman, Helena Tossavainen, Zoltán Gáspári, Bálint Péterfia. NMR-based structural

characterization of the post-synaptic density scaffold protein GKAP. July, 2021 – The 45th FEBS Congress, Ljubljana, Slovenia (online conference).

[P9] **Eszter Nagy-Kanta**. Structural characterization of the postsynaptic density scaffold protein GKAP with NMR spectroscopy. June, 2020 – PhD Proceedings, Budapest, Hungary.

[P10] **Eszter Nagy-Kanta**, Bálint Péterfia, József Hegedüs, Fanni Farkas, Zita Harmat, Viktor Farkas, Gyula Batta, Zoltán Gáspári. Structural and functional characterization of the GKAP post-synaptic density scaffold protein. July, 2019 – The 44th FEBS Congress, Krakow, Poland.

[P11] **Eszter Nagy-Kanta**, Zita Harmat, Bálint Péterfia, József Hegedüs, Gyula Batta, Zoltán Gáspári. Structural and functional characterization of the GKAP post-synaptic density scaffold protein. March, 2019 – Hungarian Molecular Life Science 2019, Eger, Hungary.

A disszertációhoz nem kapcsolódó egyéb publikációk

[J3] Szabó, A.L., **Nagy-Kanta, E.**, Varga, S., Jáger, E.A., Pongor, C.I., Laki, M., Laki, A.J. and Gáspári, Z. Diffusion-based size determination of solute particles: a method adapted for postsynaptic proteins. FEBS Open Bio. 2026 Jan;16(1):25-40. doi: 10.1002/2211-5463.70111.

[J4] Kumar M, Michael S, Alvarado-Valverde J, Zeke A, Lazar T, Glavina J, **Nagy-Kanta E**, Donagh JM, Kalman ZE, Pascarelli S, Palopoli N, Dobson L, Suarez CF, Van Roey K, Krystkowiak I, Griffin JE, Nagpal A, Bhardwaj R, Diella F, Mészáros B, Dean K, Davey NE, Pancsa R, Chemes LB, Gibson TJ. ELM-the Eukaryotic Linear Motif resource-2024 update. Nucleic Acids Res. 2024 Jan 5;52(D1):D442-D455. doi: 10.1093/nar/gkad1058.

Hivatkozások

- [1] S. G. N. Grant, “Synapse diversity and synaptome architecture in human genetic disorders,” *Hum Mol Genet*, vol. 28, no. R2, pp. R219–R225, 2019, doi: 10.1093/hmg/ddz178.
- [2] S. G. N. Grant, “Synapse molecular complexity and the plasticity behaviour problem,” *Brain Neurosci Adv*, vol. 2, 2018, doi: 10.1177/2398212818810685.
- [3] S. G. N. Grant, “Systems biology in neuroscience: bridging genes to cognition.,” *Curr Opin Neurobiol*, vol. 13, no. 5, pp. 577–82, Oct. 2003, doi: 10.1016/j.conb.2003.09.016.
- [4] R. A. Frank and S. G. Grant, “Supramolecular organization of NMDA receptors and the postsynaptic density.,” *Curr Opin Neurobiol*, vol. 45, pp. 139–147, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.conb.2017.05.019.
- [5] M. Cizeron *et al.*, “A brainwide atlas of synapses across the mouse life span,” *Science (1979)*, vol. 369, no. 6501, pp. 270–275, Jul. 2020, doi: 10.1126/science.aba3163.
- [6] F. Zhu *et al.*, “Architecture of the Mouse Brain Synaptome,” *Neuron*, vol. 99, no. 4, pp. 781–799.e10, 2018, doi: 10.1016/j.neuron.2018.07.007.
- [7] W. J. Droogers and H. D. MacGillavry, “Plasticity of postsynaptic nanostructure.,” *Mol Cell Neurosci*, vol. 124, p. 103819, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.mcn.2023.103819.
- [8] E. B. Ziff, “Enlightening the postsynaptic density,” *Neuron*, vol. 19, no. 6, pp. 1163–1174, 1997, doi: 10.1016/S0896-6273(00)80409-2.
- [9] C. Verpelli, M. J. Schmeisser, C. Sala, and T. M. Boeckers, “Scaffold proteins at the postsynaptic density.,” *Adv Exp Med Biol*, vol. 970, pp. 29–61, 2012, doi: 10.1007/978-3-7091-0932-8_2.
- [10] M. B. Kennedy, “Signal-processing machines at the postsynaptic density,” *Science (1979)*, vol. 290, no. 5492, pp. 750–754, 2000, doi: 10.1126/science.290.5492.750.
- [11] M. S. Lowenthal, S. P. Markey, and A. Dosemeci, “Quantitative mass spectrometry measurements reveal stoichiometry of principal postsynaptic density proteins.,” *J Proteome Res*, vol. 14, no. 6, pp. 2528–38, Jun. 2015, doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00109.
- [12] A. De Bartolomeis and G. Fiore, “Postsynaptic density scaffolding proteins at excitatory synapse and disorders of synaptic plasticity: Implications for human behavior pathologies,” *Int Rev Neurobiol*, vol. 59, pp. 221–254, 2004, doi: 10.1016/S0074-7742(04)59009-8.
- [13] S. G. N. Grant, “The synaptomic theory of behavior and brain disease,” *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, vol. 83, pp. 45–56, 2018, doi: 10.1101/sqb.2018.83.037887.
- [14] L. T. Bergendahl *et al.*, “The role of protein complexes in human genetic disease,” *Protein Science*, vol. 28, no. 8, pp. 1400–1411, 2019, doi: 10.1002/pro.3667.

- [15] F. Iasevoli, C. Tomasetti, and A. de Bartolomeis, “Scaffolding proteins of the post-synaptic density contribute to synaptic plasticity by regulating receptor localization and distribution: relevance for neuropsychiatric diseases.,” *Neurochem Res*, vol. 38, no. 1, pp. 1–22, Jan. 2013, doi: 10.1007/s11064-012-0886-y.
- [16] A. H. Rasmussen, H. B. Rasmussen, and A. Silaharoglu, “The DLGAP family: neuronal expression, function and role in brain disorders,” *Mol Brain*, vol. 10, no. 1, p. 43, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13041-017-0324-9.
- [17] W. Feng and M. Zhang, “Organization and dynamics of PDZ-domain-related supramodules in the postsynaptic density,” *Nat Rev Neurosci*, vol. 10, no. 2, pp. 87–99, 2009, doi: 10.1038/nrn2540.
- [18] Z. Feng, X. Chen, M. Zeng, and M. Zhang, “Phase separation as a mechanism for assembling dynamic postsynaptic density signalling complexes,” *Curr Opin Neurobiol*, vol. 57, pp. 1–8, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.12.001>.
- [19] S. Basak, N. Saikia, D. Kwun, U. B. Choi, F. Ding, and M. E. Bowen, “Different Forms of Disorder in NMDA-Sensitive Glutamate Receptor Cytoplasmic Domains Are Associated with Differences in Condensate Formation.,” *Biomolecules*, vol. 13, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.3390/biom13010004.
- [20] M. Takeuchi, Y. Hata, K. Hirao, A. Toyoda, M. Irie, and Y. Takai, “SAPAPs. A family of PSD-95/SAP90-associated proteins localized at postsynaptic density.,” *J Biol Chem*, vol. 272, no. 18, pp. 11943–51, May 1997, doi: 10.1074/jbc.272.18.11943.
- [21] Y. Bai, H. Wang, and C. Li, “SAPAP Scaffold Proteins: From Synaptic Function to Neuropsychiatric Disorders,” *Cells*, vol. 11, no. 23, pp. 1–27, 2022, doi: 10.3390/cells11233815.
- [22] S. Naisbitt *et al.*, “Interaction of the postsynaptic density-95/guanylate kinase domain-associated protein complex with a light chain of myosin-V and dynein.,” *J Neurosci*, vol. 20, no. 12, pp. 4524–34, Jun. 2000, doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04524.2000.
- [23] J.-B. Manneville, M. Jehanno, and S. Etienne-Manneville, “Dlg1 binds GKAP to control dynein association with microtubules, centrosome positioning, and cell polarity.,” *J Cell Biol*, vol. 191, no. 3, pp. 585–98, Nov. 2010, doi: 10.1083/jcb.201002151.
- [24] J. H. Tao-Cheng, Y. Yang, T. S. Reese, and A. Dosemeci, “Differential distribution of shank and GKAP at the postsynaptic density,” *PLoS One*, vol. 10, no. 3, pp. 1–13, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0118750.
- [25] S. P. Graether, “Troubleshooting guide to expressing intrinsically disordered proteins for use in NMR experiments,” *Front Mol Biosci*, vol. 5, no. JAN, 2019, doi: 10.3389/fmolb.2018.00118.
- [26] G. Erdős and Z. Dosztányi, “AIUPred: combining energy estimation with deep learning for the enhanced prediction of protein disorder,” *Nucleic Acids Res*, vol. 52, no. W1, pp. W176–W181, Jul. 2024, doi: 10.1093/nar/gkae385.

