

## Záróbeszámoló 2012

OTKA kutatási pályázat (K73256), *"Citoszkeletális fehérjék szerkezete, dinamikája, mechanikája és kölcsönhatásai: egyedi molekuláktól szupramolekuláris rendszerekig"*

### 1. Nanomechanikai technikák adaptálása miozin vastag filamentumokra

Szintetikus miozin filamentumok nanomechanikai tulajdonságait vizsgáltuk egyedi filamentumok manipulálásával. A regisztrált erőgörbékben periódikusan megjelentő átmeneteket azonosítottunk. A periodicitás összefüggésbe hozható a miozin rúd mentén korábban leírt alternáló töltött molekulaszakaszokkal. Kísérleti eredményeink az első direkt bizonyíték arra, hogy a miozin vastag filamentum valóban az alternáló, periódikus töltések közötti kölcsönhatások segítségével stabilizálódik. Egyúttal azt is kimutattuk, hogy a mechanikailag vezérelt folyamat majdnem reverzibilis, és emiatt a vastag filamentumok a miozin molekulák összezipzározódásával alakulhatnak ki. A jelenség nagyon hasonlít az amiloid fibrillumok esetében megfigyelt folyamattal. A munkából több konferencia prezentáció, referált folyóiratban megjelent absztrakt, illetve egy eredeti közlemény (J. Mol. Biol.) született.

### 2. Titin Z-lemez horgonyzó komplex nanomechanikai vizsgálata

A titin szarkomerikus Z-lemezhez való horgonyzásáért N-terminálisan található két Ig-domén, a Z1 és Z2, valamint a Z-lemezben található telethonin fehérje között létrejött komplex a felelős. A Z1Z1-telethonin-Z1Z2 komplex, melyben két titin molekula kapcsolódik antiparallel módon, modell számítások szerint mechanikailag nagyon stabil. Munkánkban a Z1Z2 dinamikus nanomechanikai tulajdonságait vizsgáltuk. A rekombináns Z1Z2-t humán soleus cDNS könyvtárból klónoztunk, majd BL21 sejtekben expresszáltuk. Az expressziós vektoroknak köszönhetően a kapott fehérjék N-terminálisa hexahisztidin taggal rendelkezik, valamint a Z1Z2 C-terminálisán két cisztein helyezkedik el. Az így kapott specifikus végek fontos szerepet kaptak a fehérjék tisztításában, valamint jelentősek a mechanikai stabilitási vizsgálatok kivitelezése során. A fehérjék expresszióját követően hoztuk létre a fehérjekomplexet. Z1Z2 molekulák diszulfid hídon keresztül létrejött dimérjeit mechanikailag manipuláltuk atomerőmikroszkóppal, különböző sebességű mechanikai terhelés mellett. Eredményeink szerint a Z1Z2 domének mind termodinamikailag, mind dinamikailag gyengék, ezért a telethoninnal alkotott komplexre szükség van ahhoz, hogy mechanikailag stabilizálódjanak. Eredményeink alapján egy cikk jelent meg (J. Biomed. Biotechnol.).

### 3. Natív vázizom titin nanomechanikai vizsgálata lézercsipesszel

A titin a fél szarkomert áthidaló filamentáris fehérje molekula, mely molekuláris rugóként, szarkomerikus templánként és feltehetően mechanoszenzorként funkcionál a harántesíkkolt izomban. Titinmolekulákon regisztrált erő-megnyúlás görbék alapján a molekula entrópikus polimerláncként viselkedik, ezen felül a görbére a globuláris domének kitekeredéséből származó lépcsőzetes kontúrhossz növekmények jellemzőek. A molekulában lezajló tekeredési átmenetek nanomechanikai vizsgálatára, egyedi, izolált vázizom eredetű molekulákon végeztünk nyújtási kísérleteket újonnan kifejlesztett, erővisszacsatolt lézercsipesszel. Konstans magas (>100 pN) erő mellett a molekula lépcsőszerű ugrásokon keresztül nyúlik. A megnyúlás-lépcsők időben exponenciális függvény szerint oszlanak el, közvetlenül felfedve a titin-domének adott erő melletti kitekeredési sebességi állandóját. A mechanikailag kitekert titinmolekulát konstans alacsony (<5 pN) erő mellett tartva többfázisú mechanikai választ kaptunk. Az entrópikus kollapszust egy fluktuációs fázis követi, mely során a molekula hossza széles tartományon ingadozik. Ezen fluktuációs fázis intramolekuláris történéseinek háttere teljesen ismeretlen. Kísérleteink célja annak kiderítése,

hogy fehérjetekeredési lépések egyáltalán lezajlanak-e ebben a fázisban. A tekeredési eseményekről feltételezzük, hogy a fehérjelánc rövidüléséhez vezetnek. Ezért az egyedi molekulák manipulációs protokolljába olyan lépéseket illesztettünk, amelyek segítségével próbahúzásokon keresztül képet kaphatunk a fehérje pillanatnyi kontúrhosszáról. Kezdeti eredményeink arra utalnak, hogy bár diszkrét domén feltekeredési lépések nem kimutathatók, a fehérjetekeredés megtörténik. A fenti eredményeink alapján két kézirat van előkészületben. A lézercsipeszes titinmanipuláció kiegészítéseként egyedi molekulák atomerőmikroszkópos és dinamikus fényszórás mérései történtek. A mérések célja annak feltérképezése, hogy milyen hatások mellett történik meg a titinmolekulák oligomerizációja.

#### **4. A titin PEVK domén konformációs dinamikája**

A titin óriás izomfehérje PEVK doménje egy feltehetően random polimerlánc, amely a molekula fiziológiás nyújthatóságáért felelős. A PEVK domén szerkezeti dinamikája, konformációja és kölcsönhatásai azonban még nem pontosan ismertek. Munkánkban a PEVK szerkezeti dinamikáját tanulmányoztuk a PEVK szakaszból kiválasztott 11 illetve 21 aminosav hosszúságú szintetikus peptideken fluoreszcencia rezonancia energiatranszfer (FRET) mérések segítségével. Az energiatranszfer a peptid N-terminális triptofánja mint donor, illetve a C-terminálishoz konjugált IAEDANS mint akceptor között lépett fel. A FRET hatásfok mérésével a peptidek átlagos vég-vég távolságát határoztuk meg különböző kísérleti körülmények között. A vég-vég távolság a statisztikus polimerlánc fontos paramétere, amelyből következtethetünk a molekula rugalmas és globális szerkezeti sajátosságaira. A peptidek vég-vég távolságának kontúrhosszal való skálázódása eltért a tisztán statisztikus polimerláncok esetén jóslott viselkedéstől, ami arra utal, hogy a vizsgált PEVK fragmentumok nem teljesen random polimerláncok. Mértük a hőmérséklet, az ionerősség, és guanidin FRET hatásfokra gyakorolt hatását. A hőmérséklet és ionerő növelésével nőtt a transzferhatásfok, a guanidinnal történő kémiai denaturáció viszont csökkentette. Feltételezzük, hogy a PEVK domén szerkezetét gyenge kölcsönhatások stabilizálják, amelyek egyúttal rugalmasságának hangolását is lehetővé teszik. A FRET spektroszkópiai méréseket kiegészítettük molekuláris dinamikai szimulációval annak érdekében, hogy a reziduális szerkezeti elemek természetét megértsük. Eredményeink arra utalnak, hogy reziduális helikális struktúrák vannak jelen a vizsgált PEVK domén szakaszokban. Eredményeink alapján egy közlemény van nyomtatásban (Biophys. J.).

#### **5. A dezmin intermedier filamentumok nanomechanikája**

A dezmin fontos, mechanikai integráló szerepet játszik az izomszövetben. Kísérleteinkben atomerőmikroszkóppal vizsgáltuk izolált dezminből létrehozott filamentumok polimerizációs és depolimerizációs állapotait illetve nanomechanikai tulajdonságait. EDTA vagy EGTA kezelés hatására a filamentumok vékony, szubfilamentális fonalakra estek szét. Részletes analízis alapján arra következtetünk, hogy ezek dezmin protofibrillumok, amelyek hajlékony, de egyúttal nagy longitudinális rugóállandóval rendelkező fonalak. A protofibrillumok laterális asszociációja eredményezi a nagy hosszanti szakítószilárdsággal és hajlítási rugalmassággal rendelkező dezmin filamentumokat. A protofibrillumokká történő depolimerizáció a polimerizációs útvonaltól teljesen eltérő útvonalon történik. Eredményeink alapján egy cikk jelent meg (J. Mol. Rec.).

#### **6. Szívizom típusú Miozin-kötő C-fehérje molekuláris mechanikája**

A szívizom típusú miozin-kötő C-fehérje (cardiac myosin binding protein C, cMyBP-C) egy vastag-filamentummal asszociált fehérje, amelynek régóta sejtett, de máig sem pontosan ismert mechanizmusú regulatórikus szerepe van a szarkomerben. Multidomén fehérje, amelyet 8 Ig-domén, 3 FN domén, és egy egyedi szekvencia (M-domén) épít fel. A cMyBP-

C-ről korábbi kísérletek kimutatták, hogy a miozin mellett kötődik az aktinhoz is, amely felvetette annak lehetőségét, hogy a szarkoméren belül keresztbe köti a vékony és vastag filamentumokat, és ezáltal egy filamentum-csúszást szabályozó viszkózus elemként működik. Kísérleteinkben, amelyek a University of California (Davis) Samantha Harris által vezetett kutatócsoportjával együttműködésben történtek, egyedi, rekombináns cMyBP-C molekulák atomerőmikroszkópos erőspektroszkópiai mérése történt. Az eredmények arra utalnak, hogy a cMyBP-C molekula komplex mechanikai tulajdonságokkal rendelkezik, és az M-domén vélhetően egy szerkezet nélküli, rugalmas tulajdonságokkal rendelkező molekulaszakasz. Eredményeink alapján egy cikk jelent meg (Biophys. J.) és egy további kézirat áll előkészületben.

### **7. Aktomiozin in vitro motilitás geometriája**

Az in vitro motilitási próbában egyedi, fluoreszcensen jelölt aktin filamentumok mozognak egy miozinnal borított felületen. A molekuláris rendszer a motorfehérjék működés in vitro funkcionális modelljeként fogható fel. Jóllehet a felülettel párhuzamos mozgási módusokat jól lehet követni valós idejű mikroszkópia segítségével, a filamentumok vertikális (a felületre merőleges irányú) kitérései rejtve maradnak. Ezek a mozgások azonban fontosak a lokális filamentum-mechanika megértése szempontjából. Kísérleteinkben olyan elrendezést alkalmazunk, amely egy egyszerű optikai trükk segítségével lehetővé teszi a filamentumok vertikális irányú elmozdulásainak nagy felbontású követését. A molekuláris elrendezésben a szokásostól eltérően nem üveglemezen, hanem félig tükröző felületen történik a filamentumok mozgása. A filamentumok által emittált fény interferál a felületről visszaverődött fényvel. Mivel a két felület néhány (legfeljebb néhány száz) nanométernyi távolságra van egymástól, és az emittált fény hullámhossz maximuma 580 nm, gyakorlatilag teljesül a koherencia feltétele, amely távolságfüggő módon konstruktív vagy destruktív interferencia jelenséghez vezet. A filamentumok mentén észlelhető fluoreszcencia emissziós intenzitás aszerint csökken vagy nő, hogy milyen típusú interferencia lép fel a felületről visszavert fényvel. Ezek a kísérletek jelenleg is tartanak.

### **8. Izommechanika C. elegans-ban**

Együttműködés keretében fejlesztettünk ki egy olyan eljárást, amellyel kvantitatív módon lehet vizsgálni egyedi C. elegans organizmusok motilis funkcióit. A módszerben a C. elegans testfelületére helyezett atomerőmikroszkóp rugólapka elhajlását vizsgáljuk az idő függvényében. A rugólapka elhajlásából a rugóállandó ismeretében kiszámítható az erő, illetve az elhajlás időbeli változásából a C. elegans motilitásáról kapunk információt. Az aktivációs hurokban mutált miozint expresszáló C. elegans esetében végeztünk méréseket. Kísérleteink alapján a miozin aktin-aktivációs mechanizmusaiba nyertünk pontosabb bepillantást. A kísérletek alapján egy közlemény jelent meg (Nature Struct. Mol. Biol).

### **A pályázati periódusban született publikációk**

#### **Eredeti közlemények**

1. Brennan Decker and Miklós S.Z. Kellermayer. Periodically arranged interactions within the myosin filament backbone revealed by mechanical unzipping. *J. Mol. Biol.* **322**, 307-310, 2008.  
IF 5.229 (2005)
2. Mátyás Kolsofszki, Árpád Karsai, Katalin Soós, Botond Penke and Miklós S.Z. Kellermayer. Thermally induced effects in the oriented network of amyloid  $\beta$ 25-35 fibrils. *Prog. Colloid Polym. Sci.* **135**, 169-173, 2008.  
IF 1.186 (2005)
3. László, R., Degrell, P., Kellermayer, M.S.Z., Bollmann, D., Egyed, M., Seres, L., Pajor, L., Crystal-storing histiocytosis associated with only one of two consecutive, but genetically unrelated B-cell

- lymphomas. *Pathol Res Pract.* **205**(4), 273-8, 2009.  
IF 1.219 (2009)
4. Gretchen A. Meyer, Balázs Kiss, Samuel R. Ward, David L. Morgan, Miklós S.Z. Kellermayer, Richard L. Lieber Theoretical Predictions of the Effects of Force Transmission by Desmin on Skeletal Muscle Intersarcomere Dynamics. *Biophys. J.* **98**, 258, 2010.  
IF 4.507 (2005)
  5. Agócs, G., Solymosi, K., Varga, A., Módos, K., Kellermayer, M., Závodszy, P., Fidy, J. and Osváth, Sz. Recovery of functional enzyme from amyloid fibrils. *FEBS Lett.* **584** (6), 1139-1142, 2010.  
(doi:10.1016/j.febslet.2010.01.058)  
IF 3.415 (2005)
  6. Kollár, V., Szatmári, D., Grama, L. and Kellermayer, M.S.Z. J. Dynamic strength of titin's Z-line end. *J. Biomed. Biotechnol.* Article Number: **838530**, 2010.  
IF 2.563 (2008)
  7. Pires, R.H., Karsai, Á., Saraiva, M.J., Dalmas, A.M. and Kellermayer, M.S.Z. TTR assembly of annular oligomers that associate laterally precede the appearance of amyloid protofibrils. *Amyloid - Journal of Protein Folding Disorders* 17, 101-102, (Suppl. 1) 2010.  
IF 2.115 (2009)
  8. Szegő, É.M., Csorba, A., Janáky, T., Kékesi, K., Ábrahám, I.M., Mórotz, G.M., Penke, B., Palkovits, M., Murvai, Ü., Kellermayer, M.S.Z., Kardos, J. and Juhász, G.D. Effects of estrogen on beta-amyloid-induced cholinergic cell death in the nucleus basalis magnocellularis. *Neuroendocrinology* 93, 90-105, 2011.  
IF 3.074 (2009)
  9. Pires, R.H., Saraiva, M.J., Damas, A.M. and Kellermayer, M.S.Z. Structure and assembly-disassembly properties of wild-type transthyretin amyloid protofibrils observed with atomic force microscopy. *J. Mol. Recognition* **24**, 467-476, 2011.  
IF 2.776 (2009)
  10. Murvai, Ü., Soós, K., Penke, B. and Kellermayer, M.S.Z. Effect of the beta-sheet-breaker peptide LPFFD on oriented network of amyloid  $\beta$ 25-35 fibrils. *J. Mol. Recognition* **24**, 453-460, 2011.  
IF 2.776 (2009)
  11. Schay, G., Herényi, L., Kellermayer, M.S.Z., Módos, K., Yonetani, T., and Fidy, J. Millisecond Timescale Protein Dynamics Exists Prior to the Activation of the Bulk Solvent Matrix. *J. Phys. Chem. B.* **115**, 5707-5705, 2011.  
IF 3.471 (2009)
  12. Kellermayer, M.S. Combined atomic force microscopy and fluorescence microscopy. *Methods. Mol. Biol.* **736**, 439-456, 2011.  
IF 1.27 (2010)
  13. Karsai, A., Kellermayer M.S. and Harris, S.P. Mechanical unfolding of cardiac Myosin binding protein-C by atomic force microscopy. *Biophys J.* **101**, 1968-1977, 2011.  
IF 4.218 (2010)
  14. Kiss, B., Röhlich, P. and Kellermayer M.S. Structure and elasticity of desmin protofibrils explored with scanning force microscopy. *J. Mol. Recognit.* **24**, 1095-1104, 2011.  
IF 2.776 (2009)
  15. Várkuti BH, Yang Z, Kintses B, Erdélyi P, Bárdos-Nagy I, Kovács AL, Hári P, Kellermayer M, Vellai T, Málnási-Csizmadia A. A novel actin binding site of myosin required for effective muscle contraction *Nat Struct Mol Biol.* 2012 Feb 12;19(3):299-306. doi: 10.1038/nsmb.2216.  
IF: 12.712
  16. Ricardo H. Pires, Árpád Karsai, Maria J. Saraiva, Ana M. Damas, Miklós S. Z. Kellermayer. Distinct Annular Oligomers Captured Along the Assembly and Disassembly Pathways of Transthyretin Amyloid Protofibrils. *PLoS One*. In the press.  
4.4
  17. Tamás Huber, László Grama, Csaba Hetényi, Gusztáv Schay, Livia Fülöp, Botond Penke and Miklós S.Z. Kellermayer. Conformational dynamics of titin PEVK explored with FRET spectroscopy. *Biophys. J.* In the press.  
IF 4.218 (2010)

## Referálható absztraktok

1. B. Decker, Á. Karsai, M.S.Z. Kellermayer. Atomic force microscopy and spectroscopy of synthetic myosin thick filaments. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2007.

2. Brennan Decker and Miklos S.Z. Kellermayer. Periodically arranged interactions within the myosin thick-filament backbone revealed by mechanical unzipping. *Biophys. J.*, **94**, 2008.
3. Arpad Karsai, Unige Murvai, Katalin Soos, Botond Penke and Miklos S.Z. Kellermayer. Oriented, chemically functionalized amyloid network with controllable mesh size for nanotechnology applications. *Biophys. J.*, **94**, 2008.
4. Pasquale Bianco, Zsolt Martonfalvi, Gyula Kotek, Miklos S.Z. Kellermayer. Folding-unfolding dynamics of titin explored with force-clamp optical tweezers. *Biophys. J.*, **94**, 2008.
5. Tamas Huber, Livia Fulop, Laszlo Grama, Botond Penke, Miklos S.Z. Kellermayer. Conformational dynamics of titin PEVK explored with FRET spectroscopy. *Biophys. J.* **96**, 2009.
6. Matyas Kolsofszki, Arpad Karsai, Miklos S.Z. Kellermayer. Thermal stability of oriented A $\beta$ 25-35 amyloid fibril nanoarray. *Biophys. J.* **96**, 2009.
7. Zsolt Martonfalvi, Pasquale Bianco, Miklos S.Z. Kellermayer. Nanomechanical manipulation of skeletal-muscle titin with force-ramp optical tweezers. *Biophys. J.* **96**, 2009.
8. Unige Murvai, Arpad Karsai, Miklos S.Z. Kellermayer. Effect of beta-sheet-breaker peptides on the assembly, morphology and mechanical stability of oriented A $\beta$ 25-35 amyloid fibrils. *Biophys. J.* **96**, 2009.
9. Ricardo H. Pires, Árpád Karsai, Maria J. Saraiva, Ana M. Damas and Miklós Kellermayer. Structural Transitions Associated with the Assembly Dynamics of Transthyretin Amyloid Protofibrils. *Biophys. J.* **98**, 2009.
10. Matyas Kolsofszki, Miklos S.Z. Kellermayer. The effect of temperature on the oriented A $\beta$ 25-35 amyloid fibril assembly. *Biophys. J.* **98**, 2009.
11. Miklos Kellermayer, Andrea Horvath, Unige Murvai, Katalin Soos, Botond Penke. Epitaxial assembly kinetics of mutant amyloid beta 25-35 fibrils. *Biophys. J.* **98**, 2009.
12. Kellermayer, M.S.Z., Horvath, A., Murvai, Ü, Soós, K., Penke, B. Epitaxial assembly kinetics of mutant amyloid beta 25-35 fibrils. *Biophys. J.* **99**, 2010.
13. Pires, R.H., Karsai, Á., Saraiva, M.J., Damas, A.M., Kellermayer, M.S.Z. Structural transitions associated with the assembly dynamics of transthyretin amyloid protofibrils. *Biophys. J.* **99**, 2010.
14. Karsai, Á., Kensler, R.W., Kellermayer, M.S.Z., Harris, S.P. Mechanical unfolding of cardiac myosin binding protein-C by atomic force microscopy. *Biophys. J.* **99**, 2010.
15. Tamás Bozó, Ricardo H. Pires, Nóra Kaszás, Pál Gróf, Miklós S.Z. Kellermayer. Structural Stability of Liposomes Modulated by Divalent Cations and an Amyloid. *Biophys. J.* **100**(3) pp. 163a - 164a, 2011.
16. Arpad Karsai, Samantha P. Harris, Miklós Kellermayer. The Motif of Myosin Binding Protein-C is Mechanically Weak and Extensible. *Biophys. J.* **100**(3) pp. 453a - 454a, 2011.
17. Ricardo H. Pires, Maria J. Saraiva, Ana M. Damas, Miklós S.Z. Kellermayer. AFM Imaging and Single-Molecule Force Spectroscopy of Transthyretin Amyloid Intermediates. *Biophys. J.* **100**(3) pp. 532a, 2011.
18. Balazs Kiss, Miklos S.Z. Kellermayer. Structure and Mechanics of Desmin Protofibrils Explored with Scanning Force Microscopy. *Biophys. J.* **100**(3) pp. 448a, 2011.
19. Ünige Murvai, Miklós S.Z. Kellermayer. Structural Consequences of Epitaxial Assembly Constraints Imposed on Amyloid  $\beta$ 25-35 Fibrils. *Biophys. J.* **100**(3) pp. 202a, 2011.
20. Boglarka Varkuti, Zhenhui Yang, Balint Kintses, Peter Erdelyi, Tibor Vellai, Miklos Kellermayer, Andras Malnasi-Csizmadia. A Novel Actin Binding Site of Myosin is Responsible for Effective Muscle Contraction. *Biophys. J.* **100**(3) pp. 130a - 131a, 2011.
21. Somkuti, J., Mártonfalvi, Z., Kellermayer M.S.Z. and Smeller, L. Comparison of the pressure- and temperature-dependent behavior of the ordered and disordered regions of titin. *8th European Biophysical Society Congress, Budapest, August 23-27, 2011. Eur Biophys J* (2011) **40** (Suppl 1):S210.
22. Simon, M., Mártonfalvi, Z., Bianco, P., Vértessy, B. and Kellermayer, M. Nanomechanical manipulation of Mason-Pfizer monkey retroviral RNA fragment with optical tweezers. *8th European Biophysical Society Congress, Budapest, August 23-27, 2011. Eur Biophys J* (2011) **40** (Suppl 1):S223.
23. M. Fekete, G. Schay, J. Kardos, Cs. Pongor, M. S. Kellermayer, J. Fidy, Effect of DNA binding on the self-association of the human recombinase protein Rad51. *8th European Biophysical Society Congress, Budapest, August 23-27, 2011. Eur Biophys J* (2011) **40** (Suppl 1):S138.
24. Bozó, T., Pires, R.H.J., Kaszás, N., Gróf, P. and Kellermayer, M.S.Z. Structural stability of surface-adsorbed liposomes. *8th European Biophysical Society Congress, Budapest, August 23-27, 2011. Eur Biophys J* (2011) **40** (Suppl 1):S225.

## Egyéb absztraktok

1. Tamas Huber, David Szatmari, Zsolt Martonfalvi, Unige Murvai, Balazs Kiss, Arpad Karsai, Laszlo Grama and Miklos S.Z. Kellermayer. Imaging and manipulation of cells and molecules with atomic

- force microscopy and fluorescence-AFM combinations. 25<sup>th</sup> Congress for the European Society for Microcirculation, Budapest, August 26 – 29, 2008.
2. Zsolt Mártonfalvi and Miklós S.Z. Kellermayer. Nanomechanics of exclusion-zone water. *Gordon Conference on the Physics, Chemistry and Biology of Water. Mt. Snow, Vermont, USA. 2008. October 16-19.*
  3. András Micsonai, Árpád Karsai, Hisashi Yagi, Miklós Kellermayer, Yuji Goto and József Kardos. Michaelis-Menten kinetics as a model of amyloid fibril elongation and the role of breakage in the amyloid propagation of  $\beta_2$ -microglobulin. *International Bunsen Discussion Meeting on Structure of amyloid fibrils and mechanisms of amyloid formation.* Halle, Germany, 8-11 February 2009.
  4. Mártonfalvi, Zs., Bianco, P., Kellermayer M.S.Z. Nanomechanical manipulation of skeletal-muscle titin with force-clamp optical tweezers. *Regional Biophysics Conference, Linz, Austria, February 10-14, 2009.*
  5. Kellermayer, M.S.Z., Karsai, Á., Benke, M., Soós, K. and Penke, B. Stepwise dynamics of epitaxially growing single amyloid fibrils. *Regional Biophysics Conference, Linz, Austria, February 10-14, 2009.*
  6. Huber, T., Fülöp, L., Grama, L., Penke, B., Kellermayer, M.S.Z. Conformational dynamics of titin PEVK explored with FRET spectroscopy. *Regional Biophysics Conference, Linz, Austria, February 10-14, 2009.*
  7. Mártonfalvi Zsolt, Pasquale Bianco, Kellermayer Miklós S. Z. Vázizom titin nanomechanikai vizsgálata erővisszacsatolt lézercsipesszel. *39. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg 2009. május 19-22.*
  8. Murvai Ünige, Kolsofszki Mátyás, Karsai Árpád, Soós Katalin, Penke Botond és Kellermayer Miklós. Orientált amiloid hálózat nanotechnológiai alkalmazásokra. *39. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg 2009. május 19-22.*
  9. Kollár Veronika, Grama László és Kellermayer Miklós. Titin Z-lemez horgonyzó komplex nanomechanikai vizsgálata. *39. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg 2009. május 19-22.*
  10. Huber Tamás, Fülöp Lívia, Grama László, Penke Botond és Kellermayer Miklós S.Z. A titin PEVK domén konformációs dinamikája. *39. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg 2009. május 19-22.*
  11. Pires, R.H.J., Karsai, Á., Saraiva, M.J., Damas, A.M., Kellermayer, M.S.Z. Assembly and Structure of Transthyretin Amyloid Protofilaments revealed by AFM Imaging and Single Molecule Force Spectroscopy. *EBSA 2009 - European Biophysics Congress, Genoa, Italy, 11-15 July 2009.*
  12. Mártonfalvi Zsolt, Pasquale Bianco, Kellermayer Miklós S. Z. Vázizom titin nanomechanikai vizsgálata erővisszacsatolt lézercsipesszel. *Magyar Biofizikai Társaság XXIII. Kongresszusa. Pécs, 2009. augusztus 23-26.*
  13. Kiss Balázs, Karsai Árpád, Kellermayer Miklós. Szerkezeti átmenetek egyedi dezmin intermedier filamentumokban. *Magyar Biofizikai Társaság XXIII. Kongresszusa. Pécs, 2009. augusztus 23-26.*
  14. Kollár Veronika, Murvai Ünige, Szatmári DÁvid, Kiss Balázs, Grama László, Kellermayer Miklós. A titin Z1Z2 és Z1Z2-teletonin komplex nanomechanikai vizsgálata. *Magyar Biofizikai Társaság XXIII. Kongresszusa. Pécs, 2009. augusztus 23-26.*
  15. Huber Tamás, Fülöp Lívia, Grama László, Penke Botond és Kellermayer Miklós S.Z. A titin PEVK domén konformációs dinamikája. *Magyar Biofizikai Társaság XXIII. Kongresszusa. Pécs, 2009. augusztus 23-26.*
  16. Murvai Ünige, Kolsofszki Mátyás, Karsai Árpád, Soós Katalin, Penke Botond és Kellermayer Miklós. Orientált amiloid hálózat nanotechnológiai alkalmazásokra. *Magyar Biofizikai Társaság XXIII. Kongresszusa. Pécs, 2009. augusztus 23-26.*
  17. Pires, R.H., Karsai, Á., Saraiva, M.J., Damas, A.M., Kellermayer M.S.Z. Annular oligomers in the transthyretin amyloid fibrillogenetic pathway captured with AFM. *AFM BioMed Conference, Red Island Croatia, May 12-15, 2010.*
  18. Kellermayer, M.S.Z., Mártonfalvi, Zs., Kiss, B., Murvai, Ü., Nagy, A., Karsai, Á., Bianco, P., Kengyel, A., Huber, T., Benke, M., Decker, B., Grama, L. Expanding the temporal and spatial scales in scanning force microscopy. *AFM BioMed Conference, Red Island Croatia, May 12-15, 2010.*
  19. Bozó, T., Murvai, Ü., Kovács, L.G., Gróf, P., Kellermayer, M.S.Z. Morphology and nanomechanics of surface-adsorbed liposomes. *AFM BioMed Conference, Red Island Croatia, May 12-15, 2010.*
  20. Kiss, B., Karsai, Á., Kellermayer, M.S.Z. Structural transitions in individual desmin intermediate filaments. *AFM BioMed Conference, Red Island Croatia, May 12-15, 2010.*
  21. Murvai, Ü., Kellermayer, M.S.Z. Effect of beta-sheet-breaker peptide on epitaxially grown A $\beta$ 25-35 amyloid fibrils. *AFM BioMed Conference, Red Island Croatia, May 12-15, 2010.*
  22. Bozó, T., Murvai, Ü., Kovács, L.G., Gróf, P., Kellermayer, M.S.Z. Morphology and nanomechanics of surface-adsorbed liposomes. *40. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2010. május 18-21.*

23. Kellermayer, M.S.Z., Horváth, A., Lászlóffy, E., Murvai, Ü., Soós, K., Penke, B. Epitaxial assembly kinetics of mutant amyloid beta 25-35 fibrils. *40. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2010. május 18-21.*
24. Kiss, B., Karsai, Á., Kellermayer, M.S.Z. Structural transitions in individual desmin intermediate filaments. *40. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2010. május 18-21.*
25. Mártonfalvi, Zs., Bianco, P., Kellermayer, M.S.Z. Vázizom titin nanomechanikai vizsgálata erővisszacsatolt lézercsipesszel. *40. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2010. május 18-21.*
26. Murvai, Ü., Kellermayer, M.S.Z. Effect of beta-sheet-breaker peptide on epitaxially grown AB25-35 amyloid fibrils. *40. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2010. május 18-21.*
27. Pires, R.H., Karsai, Á., Saraiva, M.J., Damas, A.M., Kellermayer M.S.Z. Annular oligomers directly participate in transthyretin amyloid fibrillogenesis. *40. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2010. május 18-21.*
28. Kellermayer, M.S.Z., Horváth, A., Murvai, Ü., Soós, K., Penke, B. Epitaxial assembly kinetics of mutant amyloid beta 25-35 fibrils. *From Solid State to Biophysics V. International Conference and Biophysics Summer School. Dubrovnik, Croatia. 2010. June 12-19.*
29. Kellermayer, M.S.Z. Structure, dynamics and nanotechnological applications of amyloid fibrils. *Advances in Medical Biotechnology, Pécs, November 29 - December 1, 2010.*
30. Bozó T., Pires, R.H.P., Kaszás N., Gróf P., Klelrmayer MSZ. Felülethez kötött liposzómák szerkezeti stabilitása *41. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2011. május 17-20.*
31. Kiss Balázs, Röhlich Pál, Kellermayer Miklós S.Z. Dezmin protofibrillumok szerkezetének és rugalmasságának jellemzése pásztázó atomerő-mikroszkóppal . *41. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2011. május 17-20.*
32. Murvai Ü., Kellermayer MSZ. Az epitaxiális növekedés hatása az amyloid  $\beta$ 25-35 fibrillumok szerkezetére *41. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2011. május 17-20.*
33. Ricardo H. Pires, Maria J Saraiva, Ana M. Damas, Kellermayer Miklós. Transthyretin amiloid intermediérek vizsgálata AFM-mel és erőspektroszkópiával *41. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2011. május 17-20.*
34. Kellermayer, M.S.Z. From single molecules to the living organism: nanoscience at Semmelweis University. *CLINAM, Basel May 23-25, 2011.*
35. Somkuti, J., Mártonfalvi, Z. Szatmári, D., Huber, T., Kellermayer, M.S.Z. and Smeller, L. Structure of the PEVK domain of the giant muscle protein titin at high pressure. *49<sup>th</sup> EHPRG International Conference, Budapest (Hungary), 28 August-2 September 2011.*
36. Mártonfalvi, Z., Bianco, P., Kellermayer, M. Nanomechanical manipulation of skeletal-muscle titin with force-clamp optical tweezers. *4ECCLS Budapest, August 31 - September 3, 2011.*
37. Kiss, B., Röhlich, P. and Kellermayer, M.S.Z. Effect of divalent cation chelators on desmin disassembly. *4ECCLS Budapest, August 31 - September 3, 2011.*
38. Pires RH, Saraiva MJ, Damas AM, Kellermayer MS. Amyloid protein aggregation: Structural transitions observed by atomic force microscopy and force spectroscopy. *4ECCLS Budapest, August 31 - September 3, 2011.*
39. Ünige Murvai, Katalin Soós, Botond Penke, Miklós S.Z. Kellermayer. Comparison of epitaxially and solution-grown amyloid  $\beta$ 25-35 fibril. *Amyloid Fibrils, Prions and Precursors: Molecules for Targeted Intervention 25-28 August 2011, Halle (Saale), Germany.*
40. Pires RH, Saraiva MJ, Damas AM, Kellermayer MS. Dynamic Switch of Annular Oligomers and Protofibrils in the Transthyretin Amyloid Pathway. *Amyloid Fibrils, Prions and Precursors: Molecules for Targeted Intervention 25-28 August 2011, Halle (Saale), Germany.*

## Könyvek, könyvfejezetek

1. Kellermayer, M.S.Z. Combined AFM and Fluorescence Microscopy. In: Atomic Force Microscopy and its Use in Medical Research (editors Braga, P.C. and Ricci, D.), Humana Press, 2010.
2. Miklós S.Z. Kellermayer, Árpád Karsai, Ünige Murvai, Szilvia Erdélyi-Bótor, József Kardos and Ricardo H. Pires. Single-molecule studies of amyloidogenic proteins. In: Biophysics for the Life Sciences (Editor: Oberhauser, A.), Springer, New York, 2013.

## Szabadalmi beadványok

1. Kellermayer, M.S.Z and Karsai, A. Amyloid-based multifunctional nanoarray. Provisional Patent Application, 2008. US PTO 61/058,244

## Meghívott szimpozium előadások

2008. 08. 27. Imaging and manipulation of cells and molecules with atomic force microscopy and fluorescence-AFM combinations. *25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest.*
2008. 10. 17. Nanomechanics of interfacial water. *Gordon Conference on the Physics, Chemistry and Biology of Water. Mt. Snow, Vermont, USA.*
2008. 10. 24. Expanding the temporal and spatial scales in AFM. *AFM Workshop. Biological interfaces: From the Model Membranes to Microbial Cells. Nancy, France.*
2008. 11. 20. Nanomechanika - egyedi biomolekulák manipulálása. *Nanomedicina Szimpozium. Magyar Tudományos Akadémia, Budapest.*
- 2009.02.13. Stepwise dynamics of epitaxially growing single amyloid fibrils. *Regional Biophysics Conference, Linz, Austria.*
2009. 08. A titin nanomechanikája. *Magyar Élettani Társaság Vándorgyűlése. Budapest.*
2010. 04. 29. Hogyan fogjunk meg egyetlen molekulát? *XV. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2010. április 29-30. Nyitóelőadás.*
2010. 05. 13. Expanding the temporal and spatial scales in scanning force microscopy. *AFM Biomed Conference. Red Island, Croatia.*
2010. 06. 16. Epitaxial assembly kinetics of mutant amyloid beta 25-35. *From Solid State to Biophysics V. Cavtat, Croatia, June 12-19, 2010.*
2010. 08. 20. Nanomechanika: egyedi biomolekulák manipulálása. HMAA (Hungarian Medical Association of America) Konferencia, Balaonfüred, 2010. augusztus 20-21.
2010. 10. 08. Nanomanipulation of single molecules with force-clamp optical tweezers. COST Meeting & Training School *Optical Micro-Manipulation by Nonlinear Nanophotonics. Visegrád, Hungary.*
2010. 11. 05. Biomolekuláris folyamatok mechanikai erőterben. "A sokszínű élővilág fizikus szemmel" MTA Fizikai Osztály Előadónál.
2010. 11. 11. Egyedi fehérjemolekulák rugalmassága és erővezérelt átmenetei. "Mennyire rugalmasak a fehérjék" MTA Biológiai Osztály Előadónál.
2010. 11. 29. Structure, dynamics and nanotechnological applications of amyloid fibrils. *Advances in Medical Biotechnology. Pécs, 2010. november 29 - december 1.*
2010. 12. 01. Amiloid nanotechnológia. Straub-napok 2010. Szeged, 2010. december 1-2.
2010. 12. 03. Nanomedicina a farmakoterápia szolgálatában. Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság Konferenciája. Esztergom, 2010. december 3-4.
2011. 04. 02. Molekuláktól az organizmusig. MOTESZ Interdiszciplináris Fórum: A PET/CT 6 éve hazánkban. Budapest.
2011. 05. 31. Amyloid-based nanotechnology. *EURONANOFORUM 2011. Budapest, May 30 - June 1, 2011.*
2011. 09. 24. Medicina a nanoskálán. *Magyar Személyre Szabott Orvoslás Társaság Konferenciája, Eger, 2011. szeptember 23-24.*
2011. 10. 12. Molecular mechanics of elastomeric proteins. *Rubber Expo 2011. Advanced materials in health care - Material/Tissue interaction. Cleveland, OH USA, October 11-13, 2011.*
2011. 10. 28. Imaging and manipulating individual molecules. *Semmelweis Budapest Award Symposium. Budapest.*