HPC ECHO

Tudománytól Innovációig



ÉVES KIADVÁNY
2020

TARTALOMJEGYZÉK

Előszó	02
KEREDI: Kémiai reakciók dinamikája	03
Szinkronizációs jelenségek elektromos és agyhálózatokban	05
Az ABCG2 multidrog transzporter szabályozása és működése	07
A nagyfejű csajkó génexpressziójának vizsgálata az utódgondozó viselkedés szempontjából	09
Kémiai evolúció és racionális anyagtervezés	11
Önrendeződő β-peptidekből épülő hierarchikus szerkezetek, mint lehetséges új-generációs gyógyszerhordozók	13
Az öregedés genetikai hátterének vizsgálata kutyákban	15
A DENOLEN projekt	17
Felületek fénysebességnél: virtuális kísérletek relativisztikus felületi magasharmonikusok keltésére	19
Vírusevolúció kutatása a bioinformatika támogatásával	21
A HPC infrastruktúra felhasználása a számok tükrében 2020-ban	23

ELŐSZÓ



MÁRAY Tamás

HPC Kompetencia Központ szakmai vezető
Kormányzati Informatikai Fejlesztési Ügynökség

Sok szó esik mostanában arról, hogy a szuperszámítástechnika nélkülözhetetlen eszköze lett a modern tudományos tevékenységnek. Szokás a szuperszámítógépeket a 21. század laboratóriumainak is hívni. A természet bonyolult jelenségeinek és folyamatainak egyre pontosabb matematikai leírását és feldolgozását lehetővé tévő szupergépek nélkül sok esetben esély sem lenne új felfedezésekre, az összefüggések megértésére és az ismeretek elmélyítésére. Ezen eredmények nélkül azonban megállna a fejlődés és a reménye is elveszne annak, hogy valaha sikerül megoldani az emberiség néha kisebb de néha nagyon nagy problémáit: megszüntetni az éhezést, visszaszorítani a járványokat, gyógyítani korábban gyógyíthatatlannak vélt betegségeket, megérteni a klímaváltozás folyamatait, megállítani a felmelegedést, fenntarthatóvá és környezetbaráttá alakítani az energia termelést, a mezőgazdasági és ipari tevékenységet, előre jelezni természeti katasztrófákat hogy csökkenthessük a hatásukat és sorolhatnánk még hosszan. a szuperszámítógépek minden problémát nem oldanak meg – marad még bőven – de nagyon sokat igen. Ehhez sok és kitartó munkára van szükség. Lépésről-lépésre kell haladni és apránként gyarapítani a tudást. De minden lépésre szükség van, minden tégla a helyére kerül és – legyünk optimisták – az emberiség javát szolgálja. A HPC Kompetencia Központ éves kiadványában az elmúlt időszak száznál is több – a szuperszámítógépeinket használó – tudományos projektjéből válogattunk néhányat, hogy bemutassuk milyen sokféle módon lehet jóra, hasznosra fordítani ezt a nagyszerű eszközt.

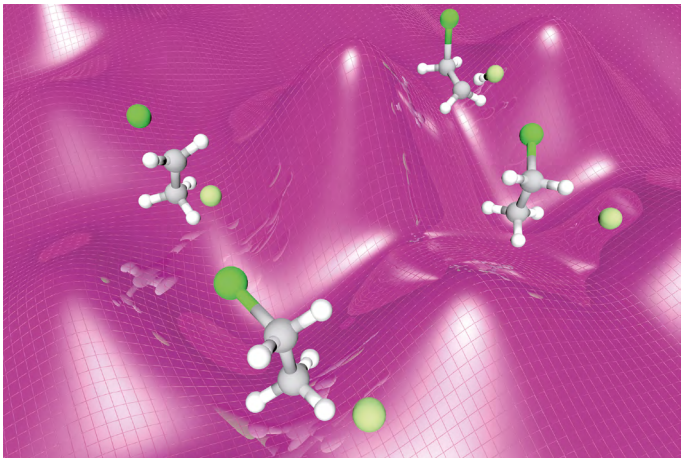
KEREDI: Kémiai reakciók dinamikája



CZAKÓ Gábor

Czakó Gábor, Junior Prima díjas elméleti kémikus, egyetemi docens, az MTA doktora és az MTA-SZTE Lendület Elméleti Reakciódinamika Kutatócsoport vezetője. A PhD fokozatát az ELTE-n szerezte 2007-ben, posztdoktori kutató az Egyesült Államokban az Emory University-n (2008-2011), tudományos munkatárs az ELTE-n (2011-2015), 2015-től az SZTE Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszékének egyetemi adjunktusa, majd 2019-től egyetemi docense.

Kutatómunkánk során kémiai reakciók dinamikáját és mechanizmusait vizsgáljuk számítógépek segítségével. A kémiai átalakulások atomi szintű megértése a modern kémia egyik alapvető feladata. A reakciódinamikai szimulációk során lépésről lépésre követjük az atomok mozgását egy kémiai reakció során, ezáltal megfigyelhetjük hogyan bomlanak fel és alakulnak ki kémiai kötések és milyen úton juthatunk a reaktánsoktól a termékekig. Egy kémiai reakció elméleti modellezéséhez le kell írnunk az elektronok és az atommagok mozgását. Az előbbit a kvantummechanika törvényei irányítják, míg az utóbbit a Newton-féle klasszikus mechanikával is megfelelő pontossággal le tudjuk írni. A fizikai törvényei által diktált matematikai egyenletek viszont analitikusan nem megoldhatóak, ezért a szuperszámítógépek segítségét vesszük igénybe a numerikus megoldási módszerek során szükséges milliárdnyi matematikai művelet elvégzéséhez. A reakciódinamikai számítások egyik első lépése egy ún. potenciálisenergia-felület fejlesztése, amelyen az atomok mozognak, akár csak a turisták egy dimbes-dombos vidéken.

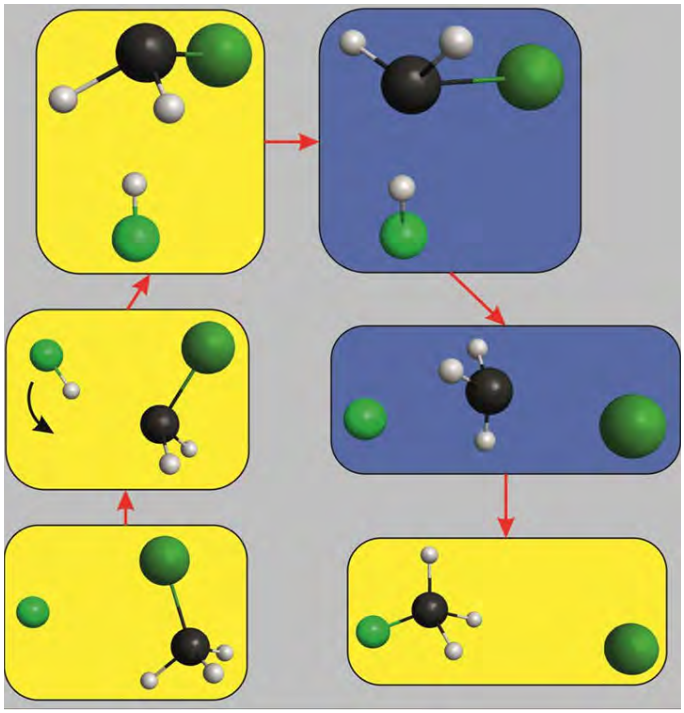


1. ábra Reakciódinamika: atomok és molekulák mozognak a potenciálisenergia-felületen

Az atomok és molekulák néha völgyekben időznek, aztán pedig hegyeket másznak meg, hogy eljussanak a termékekhez. Szimulációink megmutatják, hogy melyek a legkedvezőbb és leggyakoribb reakcióutak, milyen termékek képződhetnek és milyen arányban, illetve a reakció körülményeinek milyen hatása van a végkimenetelre.

A potenciálisenergia-felületeken végzett szimulációk alapján 2015-ben felfedeztük a szerves kémia egyik legfontosabb reakciócsaládjának, a bimolekuláris nukleofil szubsztitúciónak (S_N2) egy új reakcióútját, ami a dupla inverziós mechanizmus nevet kapta [1].

Egy innsbrucki kísérleti csoporttal együttműködve pedig a távozó csoport hatását vizsgáltuk S_N2 reakciók során, illetve minden korábbinál jobb egyezést kaptunk az elméleti és kísérleti eredmények összehasonlításakor [2]. Ez a munka vezetett egy újszerű elölről támadásos komplex vizsgálatához, amely eredményeink alapján kulcsszerepet játszik a S_N2 reakciók dinamikájában [3].

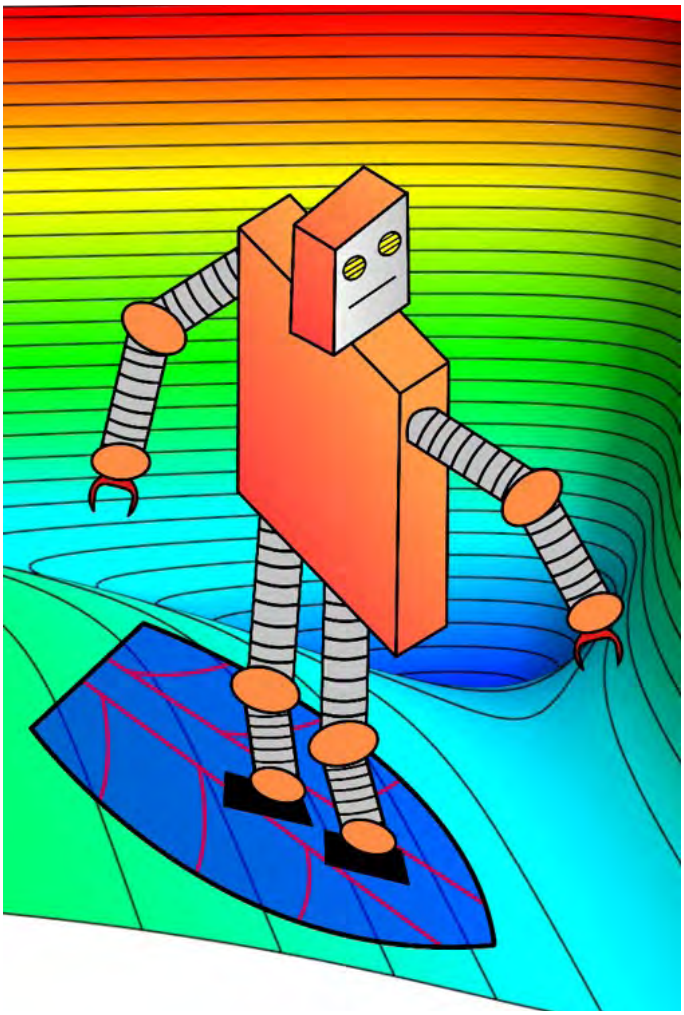


2. ábra Az új reakcióút: a S_N2 reakciók dupla inverziós mechanizmusa

A S_N2 reakciók mellett 2017-ben a Cl + metán rendszer esetén sikerült meghatározni a reakciógát alakját egy tajvani kísérleti csoporttal együttműködve [4].

2020-ban publikáltuk a ROBOSURFER nevű programcsomagot [5], ami automatikus potenciálisenergia-felület fejlesztést tesz lehetővé.

A ROBOSURFER programnak köszönhetően kutatócsoportunk számos felületet fejlesztett az elmúlt évben, amelyek segítségével még részletesebb betekintést nyerhetünk alapvető kémiai reakciók dinamikájába. Vizsgáltuk például a klóratom és a fluoratom reakcióját az etán (C_2H_6) molekulával [6,7]. a munka jelentőségét akkor érthetjük meg, ha felidézzük, hogy az elméleti reakciódinamika a 70-es években indult 3-atomos rendszerek vizsgálatával, majd 2011-re jutott el a 6-atomos Cl + CH_4 reakció pontos leírásáig [8]. Mi pedig az elmúlt évtizedben újabb 3



3. ábra ROBOSURFER: automata potenciálisenergia-felület fejlesztő programcsomag

atomot léptünk előre, így most már a 9-atomos Cl és F + C_2H_6 reakciók is hasonló pontossággal vizsgálhatóak, mint tíz évvel ezelőtt a 6-atomos rendszerek. A Cl + C_2H_6 esetén egy olyan kísérleti eredményt sikerült reprodukálni, ami már több évtizede megoldhatatlan feladat elé állította az elméleti kémikusokat [6]. Az S_N2 reakciók esetén is sikerült új utakat nyitnunk, továbbá elkezdtük az összetettebb nukleofilek és molekulák reakcióinak vizsgálatát [9]. Ezen a területen számos izgalmas eredmény publikálása a 2021-es évben várható.

Összefoglalva elmondható, hogy mára a számítógépes kémia, azon belül is az elméleti reakciódinamika központi szerepet játszik a kémiában. A reakciódinamikai szimulációk elengedhetetlenek a kísérleti megfigyelések értelmezéséhez, sőt új reakcióutakra tehetnek javaslatot és számos esetben mélyebb és pontosabb betekintést adnak egy kémiai folyamat atomi szintű lefolyásába, mint a kísérleti technikák.

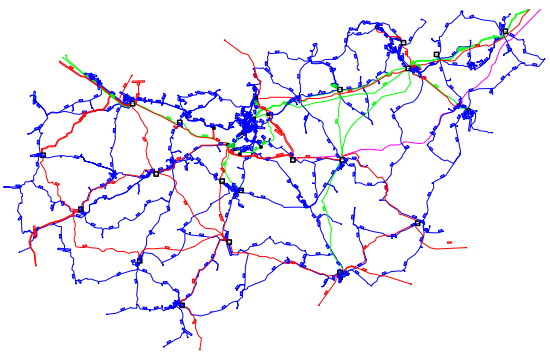
[1] I. Szabó és G. Czakó, Nat. Commun. 6, 5972 (2015).
[2] M. Stei, E. Carrascosa, M. A. Kainz, A. H. Kelkar, J. Meyer, I. Szabó, G. Czakó és R. Wester, Nat. Chem. 8, 151 (2016).
[3] I. Szabó, B. Olasz és G. Czakó, J. Phys. Chem. Lett. 8, 2917 (2017).
[4] H. Pan, F. Wang, G. Czakó és K. Liu, Nat. Chem. 9, 1175 (2017).
[5] T. Győri és G. Czakó, J. Chem. Theory Comput. 16, 51 (2020).
[6] D. Papp, V. Tajti, T. Győri és G. Czakó, J. Phys. Chem. Lett. 11, 4762 (2020).
[7] D. Papp és G. Czakó, J. Chem. Phys. 153, 064305 (2020).
[8] G. Czakó és J. M. Bowman, Science 334, 343 (2011).
[9] D. A. Tasi, T. Győri és G. Czakó, Phys. Chem. Chem. Phys. 22, 3775 (2020).

Szinkronizációs jelenségek elektromos és agyhálózatokban

Áramkimaradási kaszkádkatasztrófa-jelenségek modellezése

Az Energiatudományi Kutató Központ kiemelt kutatási projektje keretében Ódor Géza Hartmann Bálinttal együttműködve kifejlesztett egy a korábbiaknál jóval reálisabb, váltóáramú (AC)-s modellt, amivel az energiahálózatok kaszkád-hibaterjedési kieséseit modellezték. Ez egyfelől a MAVIR adatbázisból nyert nagyfeszültségű hálózati topológiákat, másrészt energiatermelőkből és fogyasztókból összetett csomópontok teljesítmény- és tehetetlenségadatait is tartalmazza. A másodrendű Kuramoto differenciál-egyenletrendszer megoldása közben, ami az AC villamos teljesítmény áramlását írja le, egy T küszöbértékkel az élek túlterheltségének lehetőségét is figyelembe vették, ami felett a gráfélek kiesnek a számolásból. Így egy olyan hibakaszkád dinamikus szimulációt hoztak létre, ami a korábbi egyenáramú (DC)-s küszöbmodellek ad hoc egyenletes terheléseloszlása helyett az AC-s hálózatokat valósan leíró mozgásegyenleteken alapul.

A kereslet-kínálat versenyében a szinkronizációs kritikus ponthoz önszerveződően hangolódnak a villamos hálózatok, de igazából már szubkritikus állapotban is megfigyelhetőek vastagfarkú, skálamentes eseményeloszlások, ami a korrelált rendszerekben jellemző. Kiterjedt dinamikus szimulációkkal megmutatták, hogy a valós kiesésekhez hasonló, hatványeloszlású fázisdeszinkronizációs statisztikákat lehet generálni mind a MAVIR-es, mind a súlyozatlan, USA nagyfeszültségű elektromos hálózatokat használva alapul. Azt is megmutatták, hogy a Gaussi helyett exponenciális eloszlású, generátor sajátfrekvencia-fluktuációkat feltételezve – ami a megújuló energiaforrásokra jellemző – a katasztrófaeloszlások exponensei nem változnak. Egy azonnali visszacsatolás tag szimulációját is elkezdték és megmutatták, hogy ez hogyan stabilizálja a villamos rendszert. Az eredményeket 2D-s rácsszimulációkkal összehasonlítva rangos nemzetközi folyóiratban (Entropy 22 (2020) 666), és a Conference on Complex systems 2020 Power-grid szatellitkonferencián is publikálták.





A kutatócsoport

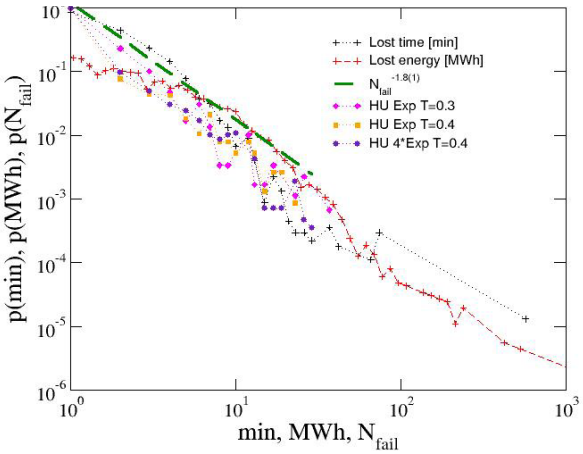
Ódor Géza *az MTA doktora, a KFKI kutatója; jelenleg az MTA-EK MFA tudományos tanácsadója, a Komplex Rendszerek osztály vezetője, több nemzetközi projekt tagja. Fő kutatási területe a nemegyensúlyi rendszerek statisztikus fizikája a rendezetlen és univerzális viselkedések vizsgálata.*

Hartmann Bálint *a BME Villamos Energetika Tanszék docense, az Energiatudományi Kutatóközpont tudományos munkatársa. Kutatási területei az energiatárolás villamosenergia-rendszerben betöltött szerepe, az elosztó hálózatok számítógépes modellezése és szimulációja, illetve az időjárásfüggő megújuló energiaforrások rendszerintegrációja.*

Prof. Gustavo Deco *argentin-olasz fizikus és agykutató. Jelenleg a barcelonai Pompeu Fabra egyetem professzora és a Center of Brain and Cognition és a Computational Neuroscience csoport igazgatója. 2001-ben a Siemens „Inventor of the Year" díját nyerte el a statisztikus tanulás és vizuális érzékeléshez való hozzájárulásáért, valamint az fMRI alapú neuropszichológiai betegségek kutatásáért.*

Jeffrey Kelling *fizikus 2012 óta a Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf (HZDR) kutatója, jelenleg a Computer Science laboratóriumban dolgozik. Számos nemzetközi, köztük a magyar GPU-s konferencián volt meghívott előadó.*

1. ábra: 418 csomópontos magyarországi nagyfeszültségű villamos hálózat, a MAVIR adatbázisból, amit a szimulációkban használtak. Kék: (120 kV), zöld (220 kV), piros (400 kV), bíbor (750 kV).

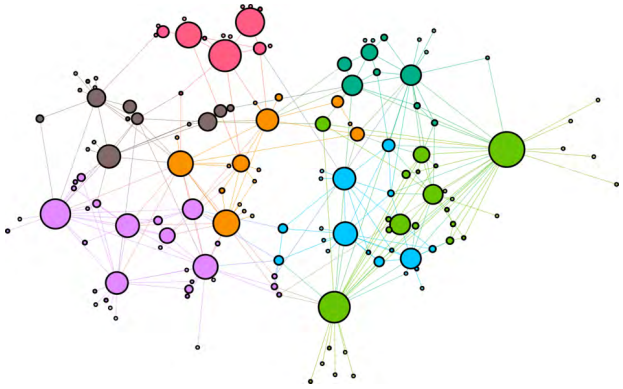


2. ábra: Elektromos hálózati kiesési valószínűségeloszlások. Valós átskálázott MAVIR adatok fekete: kiesett idő, piros: kiesett energia. Zöld: hatványfüggvény-illesztés. Modellszimulációk (rózsaszín, narancs, ibolya) különböző (T) küszöbök és exponenciális valószínűségeloszlású generátoringadozások esetén mutatja egy csomópont kiesése után a hibakaszkádban kiesett vonalak számát. A „4 *Exp" négyszeres szórású eloszlást jelöl. Bár a megújuló energiaforrások csökkentették a fázisszinkronizáció mértékét, az eloszlás alakját nem változtatták meg.

Frusztrált szinkronizációs kritikusság agyhálózatoknál

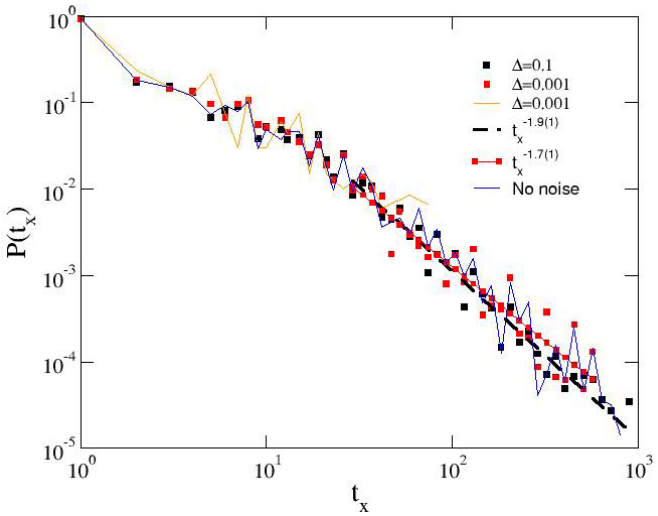
A kritikus agy hipotézist az önálló neuronok oszcilláló jelkibocsájtó tulajdonságaival összevetve pár éve azt kutatják, hogy egy nyugalmi állapotú agyhálózat hogyan működik egy szinkronizációs kritikus pont környékén. A modellezésére Ódor Géza és társai az elsőrendű Kuramoto-egyenletet használták, és egy nagy emberi ún. connectom agyhálózaton modellezték annak dinamikus viselkedését. A kritikus pont alatt, kontrollparaméter-függő hatványfarok-időeloszlások jelennek meg az úgynevezett Chimera-fázisban, melyek exponensei jól egyeznek a humán kísérletekével. Együttműködve a barcelonai agykutató központ vezetőjével Prof. Gustavo Decoval és Jeffrey Kellinggel, a drezdai HZDR-ből, a sztochasztikus zaj, valamint a valós agyi frekvenciaeloszlások hatását vizsgálták, és bemutatták ezek irrelevanciáját a skálaviselkedések szempontjából.

A Runge-Kutta 4 differenciálegyenlet megoldó programot GPU-ra párhuzamosított algoritmus végzi úgy, hogy 1db 3GHz-es Xeon CPU maghoz képest kb. százszoros gyorsulást lehetett mérni a debreceni Leo Nvidia K40X GPU-kártyáin. Így sok kártyát használva tudtak megfelelő statisztikákat generálni ezen a nagyméretű rendszeren, elkerülve ezzel a véges méretlevágási, kerekítési torzításokat. Eredményeiket eddig elfogadta a J. Neurocomputing, ami megjelenés alatt áll (preprint: arXiv:1912.06018), valamint a Braincriticalty online konferencián is bemutatták.



1. ábra: A vizsgált 804 092 csomópontos, 41 523 908 súlyozott éllel összekötött nagy emberi connectom agyhálózat moduljai. A pöttyök a modul méreteivel arányosak. A modulokat felépítő csomópontok MRI technikával és grafikus képfeldolgozó algoritmussal lettek meghatározva, a linkek a fehérállomány rostjait írják le. A csomópontok önmagukban is több ezer neuront tartalmaznak.

2. ábra: Deszinkronizációs lavinaeloszlások különböző 0.05-ös szórású Gaussi eloszlású zajos és zajtalan Kuramoto-egyenletből számolva különböző Δ numerikus pontossággal. Jól láthatóak az eseménylavinák hatványfüggvényfarkai, melyek a kritikus szinkronizációs pont alatt: K = 1.4<Kc = 1.7-nél jelennek meg a frusztrált szinkronizációs, ún. Chimera-fázisban. A numerikusan fittelt hatványfüggvény-exponens: t=1.95 jól egyezik az emberi agykísérleteknél mért relaxációs idő exponensével.



Az ABCG2 multidrog transzporter szabályozása és működése



HEGELAB csoport

Csoportunk gyógyászati szempontból fontos membránfehérjék szerkezetét, dinamikáját és működését vizsgálja. Dr. Tordai Hedvig, Dr. Padányi Rita, Lór Krisztina és Berta Blanka (szakdolgozó, BME) elsősorban kísérletes, míg Csizmadia Georgina (PhD hallgató, SE), Farkas Bianka (PhD hallgató, PPKE ITK), Golarits Ágnes (szakdolgozó, BME-ELTE) és Tóth Péter (szakdolgozó, BME) számításos módszereket alkalmaz kérdéseink megválaszolására. Munkánkat támogatják: NKFIH (K 127961), Cisztás Fibrózis Alapítvány (HEGEDU20I0), Semmelweis Egyetem (Kellermayer M. és STIA), KIFÜ, Barnaföldi G. (Wigner GPU laboratórium), H. Grubmüller (Max Planck Intézet, Németország), Lukács G. (McGill Egyetem, Monteral, Kanada).

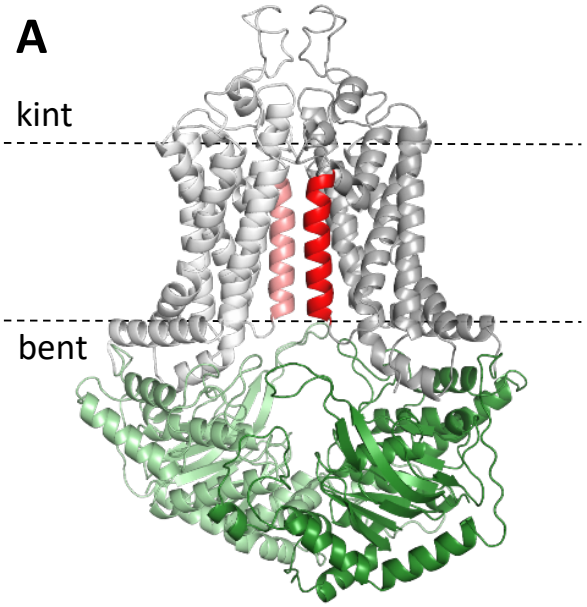
URL:http://www.hegelab.org

Az ABC (ATP Binding Cassette) fehérjecsalád többsége a membránt többszörösen átívelő transzmembránfehérje. Számos, igen fontos sejtélettani folyamatban játszanak szerepet, mint például lipidek és hormonok transzportja, kloridionok átjuttatása lipid kettősrétegen, kórokozókból származó peptidek szállítása az immunrendszer fehérjéi számára, továbbá mérgező anyagok felismerése és eltávolítása a sejtből. Ebből kifolyólag, ha megváltozik termelődési és működési szintjük, az szervezetünkben kóros folyamatokat indít el.

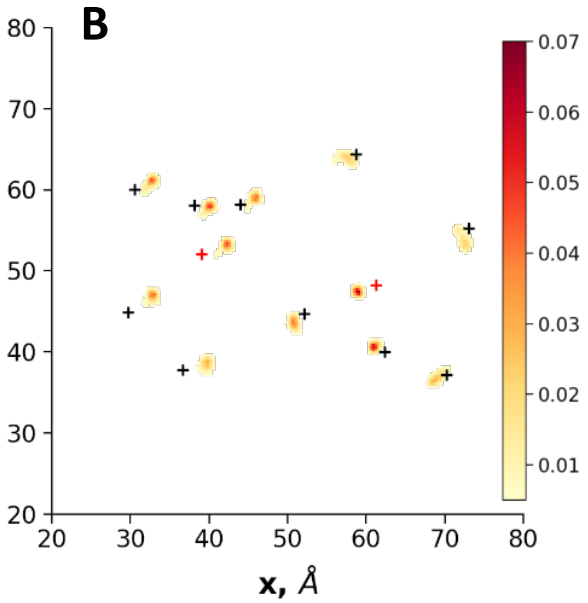
Az egyik legismertebb öröklődő betegségben, a cisztás fibrózisban, az ABCC7 fehérje mutációi okoznak csökkent ABCC7 mennyiséget és működési fokot. Az ABC fehérjék másik jelentős tagja, az ABCG2 fehérje, számos eltérő kémiai szerkezetű vegyület felismerésére és sejtből történő kipumpálására képes, ami fontos és hasznos a szervezetünkben keletkező vagy a környezetünkből érkező mérgező, idegen molekulák eltávolításában. Azonban a gyógyszermolekulák is idegennek minősülnek az ABCG2 fehérje számára, ezért számos gyógyszer felszívódását, szervezeten belüli eloszlását és hatékonyságát károsan befolyásolja. Többek között az agyi erek sejtjeinek membránjában működve csökkenti vagy teljesen megakadályozza számos, a központi idegrendszerben ható gyógyszer bejutását az agyba. Emiatt fontos annak atomi szintű megértése, hogy miképpen ismer fel és távolít el a sejtből vegyületeket. Ezek ismerete olyan gyógyszermolekulák tervezését teszi lehetővé, amelyek hatékonyságára az ABCG2 fehérje nincs hatással.

A membránfehérjék és gyógyszermolekulák kölcsönhatása atomi szinten nehezen vizsgálható, ezért megismerésükhöz számításos módszereket (molekuladinamikai szimulációkat) alkalmaztunk. A szimulációk során kiszámoljuk az atomok közötti kölcsönhatásokat (pl. taszító és vonzó) és azt, hogy ezek hogyan hatnak az atomok mozgására. Mivel egy membránfehérje és az azt körbevevő molekulák (víz, ionok és lipid) száma nagyon nagy, a kölcsönhatásokat általában több százezer atom esetében kell kiszámolni, aminek nagy az erőforrásigénye. Ahhoz, hogy kiszámoljuk az ABCG2 fehérje 1 µs alatt bekövetkező mozgásait, a szimulációs program három hétig fut grafikus kártyákkal gyorsított szuperszámítógép-klaszteren (HPC).

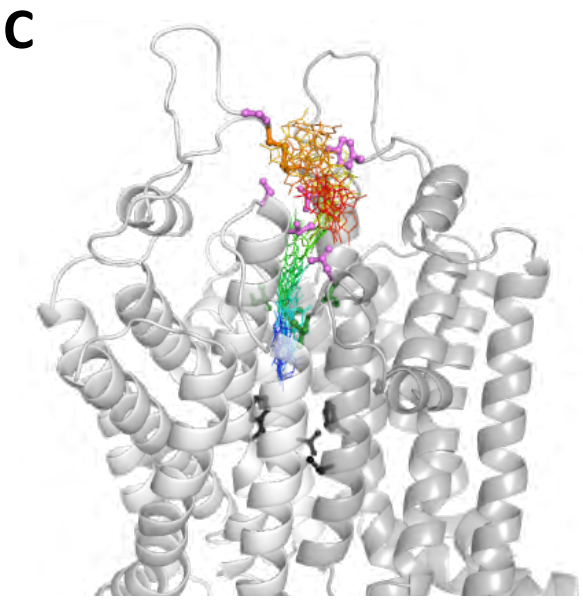
A számításokhoz a fehérje szerkezetét membránba helyeztük (A panel; szürke: transzmembrán (TM) domének; piros: a két



központi TM-hélix; zöld: ATP-kötő domének; szaggatott vonallal a membrán határait szimbolizáljuk és a vízmolekulákat sem mutatjuk, mert elfednék az ábrán a fehérjét). Mivel kísérletekből ismert, hogy az ABCG2 fehérje hatékony működéséhez koleszterinre van szükség, ezért megvizsgáltuk, hogyan mozog a fehérje csak foszfatidil-kolint, illetve foszfatidil-kolin és koleszterin keverékét tartalmazó membránban.



Azt figyeltük meg, hogy koleszterint tartalmazó lipid kettősrétegben az ABCG2 két központi TM-hélixe összezáródik a sejten belüli oldalon, a vegyületkötő zseb alatt, ezáltal mintegy kipréselheti a vegyületet a sejten kívüli térbe (B panel; fekete +: a TM-hélixek sejten belüli végének helye a kiindulási szerkezetben; piros +: a középtengely felé mozduló két hélix kiindulási helye; sárga és piros foltok: a hélixek előfordulási gyakorisága a szimuláció során). A transzportfolyamat jellemzésére húgysav jelenlétében végeztünk szimulációkat, amelyek megmutatták, hogy az ABCG2 fehérje mely részeivel lép ez a vegyület kölcsönhatásba. A központi kötőzsebből a külső térbe történő kilépést gyorsított szimulációkkal vizsgáltuk (C panel; szürke: hélixek; színnel a húgysavmolekulát jelöltük, ahogy az idő múlásával egyre kintebb kerül).



Eredményeink alapján a koleszterin előmozdítja az ATP-kötő domének és a transzmembránhélixek sejten belüli végeinek záródását, így segítve a transzportfolyamatot. Szimulációink rámutatnak, hogy az ABCG2 transzport pontosabb megismeréséhez, valamint a fehérje és gyógyszermolekula-jelöltek közötti kölcsönhatás jóslásához nem elég a központi kötőzseb tanulmányozása, hanem a teljes transzportútvonal vizsgálatára van szükség.

A nagyfejű csajkó génexpressziójának vizsgálata az utódgondozó viselkedés szempontjából




A kutatók

Nagy Nikoletta Andrea és Barta Zoltán a Debreceni Egyetem Evolúciós Állattani és Humánbiológiai Tanszékén található MTA-DE Viselkedésökológiai Kutatócsoport kutatói.

Az állati – és így az emberi – viselkedés funkciójának és evolúciójának jobb megértéséhez szükséges a hasonló viselkedési mintázatokat produkáló, de egymástól a törzsfejlődés során régóta elvált fajok viselkedésének és a viselkedésszabályozásának vizsgálata. Kutatócsoportunk a nagyfejű csajkó (*Lethrus apterus* Laxmann, 1770) utódgondozó viselkedését, illetve annak genetikai és hormonális hátterét vizsgálja. A nagyfejű csajkó az álganéjtúró-félék családjába tartozó 2-4 cm testméretű bogár, amelynek hím példányai agyarszerű képletet viselnek rágóik alsó felén. a faj különlegessége a fejlett kétszülős utódgondozásában rejlik.



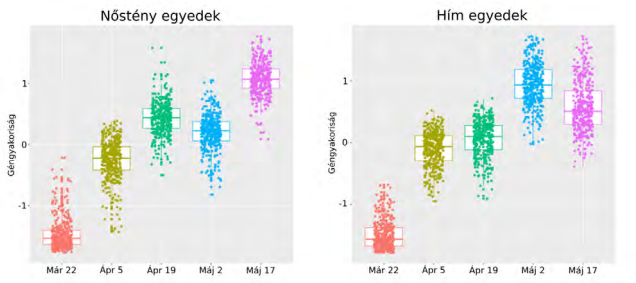


1. ábra: Harcoló hímek (fent) és levélgyűjtő nőstény (lent).

A kifejlett bogarak március eleje-közepe táján jönnek a felszínre, majd párkeresés után a hímek és a nőstények közösen nekilátnak földalatti fészkeik kialakításának. Ezek a fészkek egy központi járatból, és az ebből elágazó 6-11 bölcsőjáratból állnak. A bölcsőjáratok egy-egy költőkamrában végződnek, ezek végébe a nőstény egy-egy tojást rak. Az utódgondozás során a szülők között jól meghatározott munkamegosztás figyelhető meg: miközben a nőstények friss növényi hajtásokat gyűjtenek, amelyeket a költőkamrákban labdaccsá formázva halmoznak fel, a hímek védelmezik a fészket a behatolóktól, mind a ragadozóktól, mind a konkurens hímektől (1. ábra). A tojás lerakása után a bölcsőkamrákat a nőstény egyesével tölti meg növényi táplálékkal, majd a kamrát lezárja és a következővel folytatja. Nyár elején, a szaporodási szezon végén a felnőttek elvermelnek a talajba és csak következő tavasszal jönnek újra a felszínre. A kikelő lárvák a felhalmozott növényi anyaggal táplálkoznak, majd bebábozódnak. A szeptemberre teljesen kifejlődött utódok szintén a talajban telelnek át, és következő tavasszal jönnek a felszínre.

Az utódgondozó viselkedés szabályozásában részt vevő gének azonosításának érdekében a szaporodási időszak során öt időpontban négy hím és négy nőstény egyedből vettünk mintát. A mintákból újgenerációs szekvenálás útján kaptuk meg a transzkriptomot, azaz a mintavétel időpontjában RNS formájában kifejeződött összes gén nukleotidsorrendjét. A szekvenálásból származó olvasatokat (readeket) minőségellenőrzést és -szűrést követően a Miskolc UV 2000 szuperszámítógép segítségével dolgoztuk fel. A szűrt olvasatokat először a nagyfejű csajkó genomjához illesztettük, majd az illesztés alapján csoportosított olvasatokból és a genomannotáció alapján összeszereltük az RNS-szekvenciákat. Ennek során az annotált genomban azonosított génstruktúrákat alapul véve tudjuk prediktálni a kifejeződött RNS-molekulák szekvenciáit. A génexpressziós analízishez szükséges expressziós értékeket minden egyes mintában az egyes RNS-szekvenciák hossza, az ezekre illeszkedő olvasatok száma, valamint az olvasatok hossza alapján határoztuk meg.

A differenciális génexpressziós analízis során azokat a géneket kerestük, amelyek kifejeződése a szezon során változást mutat, tehát összefüggésbe hozható a szezon során bekövetkező viselkedésbeli változásokkal, a párválasztásról az utódgondozásra való áttéréssel. A vizsgált csoportok közötti különbségeket külön teszteltük a hímekre és a nőstényekre. A nőstények esetében ez 5814, a hímek esetében 4962 olyan gént eredményezett, melynek expressziója a szezon során szignifikánsan változott. Ezek között 2728 gént találtunk, amely mindkét ivarban differenciálisan expresszálódott. Ezt követően az expressziós mintázat alapján csoportosítottuk a géneket, és keressük azokat, amelyek a két ivarban hasonló mintázatot mutattak, mivel ezen gének között találhatjuk a szülők közötti kapcsolat fenntartásáért, illetve az utódgondozásért felelős géneket (2. ábra). Ezen felül az ivarokban eltérő, specifikus mintázatú expressziót mutató géneket is vizsgáljuk az utódgondozás során mutatott munkamegosztást meghatározó gének azonosítása céljából. Végül, a kiválasztott gének funkcióit annotáció során határozzuk meg.



2. ábra: A mindkét ivarban növekedő expressziót mutató csoportba tartozó 374 gén expressziós mintázata nőstény (balra), illetve hím (jobbra) mintákban.

Kémiai evolúció és racionális anyagtervezés

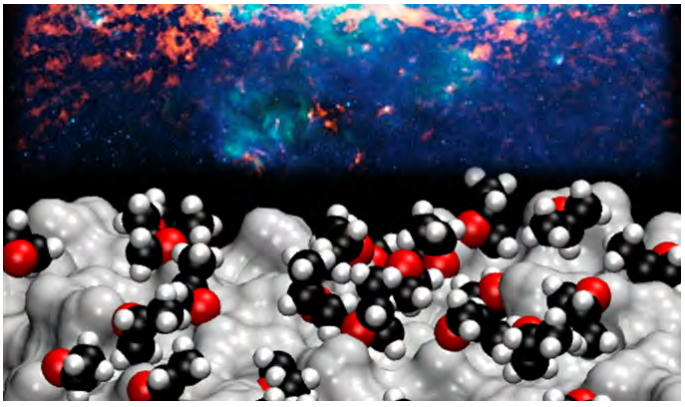


Miskolci Egyetem Számításos Kémia Kutatócsoport

A Számításos Kémia Kutatócsoport Szőri Milán vezetésével 2016-ban jött létre a Miskolci Egyetemen. A kémiai evolúciós kutatásokat Kiss Bálint, a kvantumkémiai számításokat Ravikumar Thangaraj végzi. Rózsa Zsófia Borbála a vegyipari folyamatok molekuláris hátterének és környezeti vonatkozásainak hátterét kutatja.

Számokkal kifejezhető kémiai tulajdonságok fizikai-kémiai modellek alapján is kiszámíthatók. A mérési eredmények megbecslésén túl, modellszámításokkal olyan információt is nyerhetünk nagy pontossággal, ami sok esetben nem ismerhető meg a jelenlegi mérési vizsgálatokkal. A számítási eredmények alapján a jelenségek molekulák szintjén értelmezhetővé válnak, segítségükkel célzott kísérletek tervezhetők, ezáltal a drága mérések száma és a kísérleti kockázat is csökkenthető.

A Miskolci Egyetem Kémiai Intézetének Számításos Kémia Kutatócsoportjában három doktorandusz munkatárssal együtt ilyen modellszámításokat végzünk, együttműködve kanadai, francia, cseh, szaúdi és vietnámi kutatótársakkal. Amíg a szoftverbe csomagolt kvantumkémiai és molekulaszimulációs modellek az általános mérési elveket rögzítik, addig a szimuláció mérőműszerei – saját klaszterünkön túl – a KIFÜ szuperszámítógépei. A kutatásaink alapvetően három tématerületet ölelnek fel: a kémiai evolúciót, racionális anyagtervezést és annak környezeti vonatkozásait.

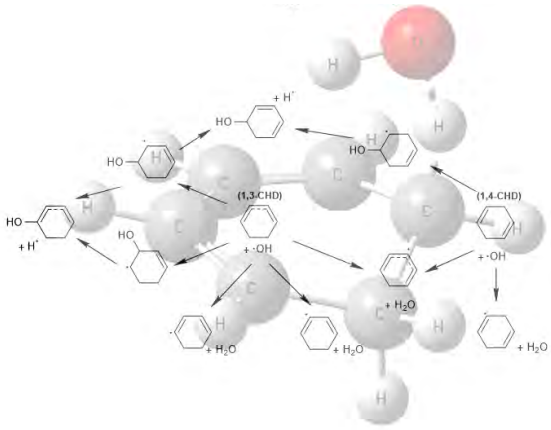


1. ábra: Propilén-oxid adszorpciója jégen

A csillagközi molekulafelhő belső régióját ionizáló sugárzás jelenléte, és szélsőséges sűrűség- és hőmérsékletviszonyok jellemzik. Ahogy azt a meteoritok kémiai analízise is mutatja, még a világűr különleges környezetében is olyan, az élethez szükséges építőelemek biomonomerek képződnek, mint lipidek, cukrok, aminosavak, szerves foszfátok és nitrogénbázisok. a csillagközi molekulafelhőben lejátszódó kémiai evolúció egyik legkritikusabb lépése a kis sűrűség melletti molekulaasszociációk kialakulása, ami elengedhetetlen az említett biomonomerek keletkezéséhez. Munkánk során részletesen vizsgáljuk a világűrben megtalálható kismolekulák jégfelületen való megkötődésének (adszorpció) lehetőségét, ami képes lehetővé tenni a kismolekulák összeállását biomonomerekké. A kutatási eredményeink segítségével megállapítható, hogy a molekulafelhőkben található kismolekulák, mint a ciánamin vagy a propilén-oxid hogyan, mekkora mennyiségben és milyen energiával képesek a felületeken megkötődni, ezáltal a reakciókhoz szükséges találkozási pontot kialakítani. Az ilyen irányú kutatások segítik a nehezen kivitelezhető asztrokémiai kísérletek értelmezését, és rálátást nyújthatnak a világűrben megtalálható szerves molekulák keletkezésére, az élet kialakulására.

A kémiai evolúció évmilliók alatt önvezérlő módon hozza létre a fenntarthatóságához szükséges anyagokat, jellemzően nagyszámú próbálgatással. Az emberiség modern anyagainak kialakítására néhány kiválasztott szempont figyelembevételével, irányítottan tesz kísérletet, amit racionális anyagtervezésnek hívunk.

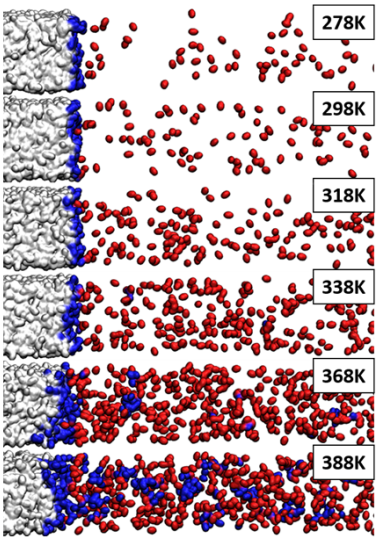
A racionális anyagtervezés egyik hagyományos ága a biomassza-alapú energiatárolás, ugyanis energiát nemcsak elektrokémiai úton akkumulátorokban lehetséges tárolni, hanem magas energiasűrűségű, biomassza-alapú vegyületek kémiai kötéseiben is (mint pl.: bioüzemanyagok). Így a biomassza-alapú vegyületek lebomlása során a melléktermékek nem a lassú, környezetkárosító szénkörforgáshoz kapcsolódnak, hanem a keletkező gázok képesek a fotoszintézisbe bekapcsolódva gyorsan megújulni, nem terhelve a környezetet. A biomassza felhasználásával a fosszilis energiahordozók ily módon helyettesíthetők, azonban ehhez



2. ábra: Ciklohexadiének hidroxilgyökös oxidációja

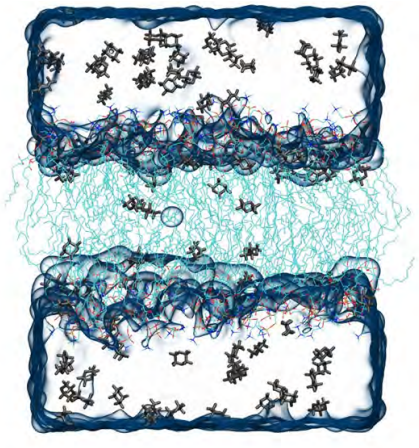
tiszta égetésre van szükségünk. Ahhoz, hogy megértsük az újonnan létrejött, nagy energiasűrűségű anyagok égési és lebomlási folyamatát, meg kell ismernünk az elemi reakciólépéseket, beleértve a melléktermékek keletkezését is. Kvantumkémiai számításokkal a termékmolekulák aránya, a reakció sebessége, illetve a reakció során lejátszódó lépések közben megjelenő melléktermékek is meghatározhatók.

Egy másik racionális anyagtervezési kutatási irányunk a vegyipari folyamatok molekuláris hátterének és környezeti vonatkozásainak vizsgálata. A butadién számos polimer termék nyersanyaga. Szuperkritikus körülmények közötti alkalmazása további termék előállítására nyújthat lehetőséget. Ezen folyamatok modellezéséhez olyan butadién molekulamodellt fejlesztettünk ki, amely képes kellően nagy pontossággal, széles nyomás és hőmérséklettartományban leírni a butadién fizikai-kémiai tulajdonságait és fázisdiagramját.



3. ábra: Butadién gőz-folyadék megoszlása különböző hőmérsékleteken

Kutatócsoportunk emberi tevékenységgel létrejövő potenciális szennyező molekulák kölcsönhatásait vizsgálja sejtmembránokkal, molekuladinamikai szimulációk segítségével. A kutatásunk során bemutattuk, hogy kisméretű, gyűrűt tartalmazó molekulák számára a sejtek membránjai könnyen átjárhatók, ezáltal potenciális veszélyt jelenthetnek az élő szervezetekre. Jelenleg egy potenciális biológiailag lebomló, poliészter monomert és előállítási melléktermékeit vizsgáljuk (sejt)membránon való átjutásuk szempontjából.



4. ábra: Szennyező molekulák membránközelben

Tématerületeink széles spektruma jól mutatja, hogy a kémia számos területén szolgálnak értékes információkkal a szuperszámítógépekkel támogatott modellszámítások.

Önrendeződő β-peptidekből épülő hierarchikus szerkezetek, mint lehetséges új-generációs gyógyszerhordozók

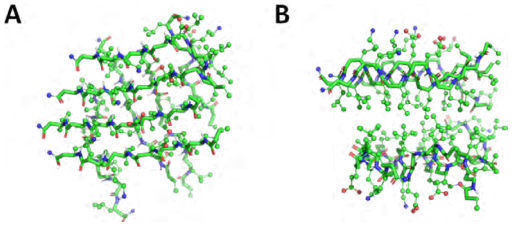
A peptidek a fehérjékhez hasonló, de jellemzően rövidebb és kevésbé bonyolult térbeli szerkezettel rendelkező molekulák, amik a fehérjékkel együtt az élő szervezet fontos építőkövei. Természetes vegyületeik jellemzően 10-50 α-aminosavból épülnek fel, és fontos szerepük van többek között az immunrendszer egyes védelmi mechanizmusaiban vagy például a sejtek közötti kommunikációban. Változatos szerkezetük és hatásmechanizmusaik révén szintetikus változataik a gyógyszerfejlesztés, valamint egyéb orvostechnológiai alkalmazások kutatásának közkedvelt célpontjai is. Ezen kutatások célja legtöbbször valamilyen szelektív hatást (pl. antibakteriális) kifejtő, vagy egy jellemző mechanizmust modellező természetes aminosavakból álló peptidek fejlesztése, vagy olyan, úgynevezett peptidmimetikumok létrehozása, melyek rendelkeznek a peptidek kedvező tulajdonságaival amellett, hogy kiküszöbölik a természetes aminosavakból álló változataik bizonyos hátrányait, például az idő előtti biokémiai lebomlásra (biodegradációra) való érzékenységet.

A peptidmimetikumok között is kiemelt jelentősége van a β-aminosavakból felépülő β-peptideknek. Ezek a fent említett természetes peptidekhez nagyon hasonlóak, azonban például a biodegradációval szemben sokkal ellenállóbbak. Kutatásunkban mi is ilyen peptidek szerkezeti tulajdonságait, hatásmechanizmusait, valamint lehetséges alkalmazási lehetőségeit vizsgáltuk kísérleti és számítógépes módszerekkel, különös tekintettel egy jellemző tulajdonságukra, az önszerveződésre. Az önszerveződés folyamatában az egyedi molekulák spontán módon, adott szabályoknak megfelelően nagyobb, stabil csoportokba (asszociátumok, aggregátumok, oligomerek) állnak össze. A természetben e jelenségnek például az Alzheimer-kórt okozó, toxikus amiloid oligomerektől a normál sejtműködésekhez nélkülözhetetlen ioncsatornák képződésén át számos élettani folyamatban van szerepe. Célunk, hogy olyan, nem természetes aminosavakból álló peptideket hozzunk létre, melyek irányított önszerveződésük révén képesek kölcsönhatásba lépni a sejtek membránjával, és így változatos alkalmazások, például gyógyszerhordozók fejlesztésének kiindulási alapja lehet.

Kísérleti biofizikai módszerekkel – mint például infravörös spektroszkópia, fluoreszcens spektroszkópia vagy transzmissziós elektronmikroszkópia – végzett kísérleteink alapján több, általunk tervezett és szintetizált, rövid (5-7 építőkőből álló) β-peptid is nagy hajlandóságot mutatott elsődlegesen kisszámú molekulából álló oligomer képződésre, önszerveződésre. Az önszerveződés mind vizes közegben, mind lipidmolekulákból álló mesterséges sejtmembránmodellekben is lejátszódott, sőt, a kísérletek alapján az asszociátumok membránaffinitással is rendelkeznek. A legtöbb biofizikai módszer azonban nem képes molekuláris szintű információt szolgáltatni a vizsgált rendszerről, így ahhoz, hogy megértsük, pontosan milyen szerkezetű oligomerek képződtek és azok hogyan lépnek kölcsönhatásba különböző, biológiai szempontból fontos membránmodellekkel, molekuladinamikai szimulációkat végeztünk.

A molekuladinamika (MD) a biofizika és biokémia területén széleskörűen alkalmazott számítógépes módszer, melynek során egy részecskesokaság mozgását egy bizonyos, jellemzően nano- vagy mikroszekundum hosszúságú időintervallumban vizsgáljuk. A módszer alapját a részecskék közötti kölcsönhatásokat leíró ún. erőtér képezi, melyből aztán a részecskékre ható erők, és így a részecskék mozgása, dinamikája kis időlépésekben a klasszikus newtoni mechanika egyenletei alapján levezethetőek.

Kutatásunkban MD-szimulációkkal először a β-peptidek spontán önszerveződését vizsgáltuk vizes közegben. Ehhez egy általunk tervezett β-pepid 8 molekuláját véletlenszerű orientációban egy szimulációs dobozba helyeztük, majd kölcsönhatásaikat szimuláltuk. A kísérleti eredményekkel összhangban, a molekulák hamar egy 8 peptidből álló struktúrává (oktamerré) szerveződtek egy „szendvics” jellegű köteget formálva (1. Ábra).



1. ábra: Egy β-peptid spontán önrendeződése oktamer köteggé vizes fázisban (A) felülnézetből és (B) oldalnézetből.

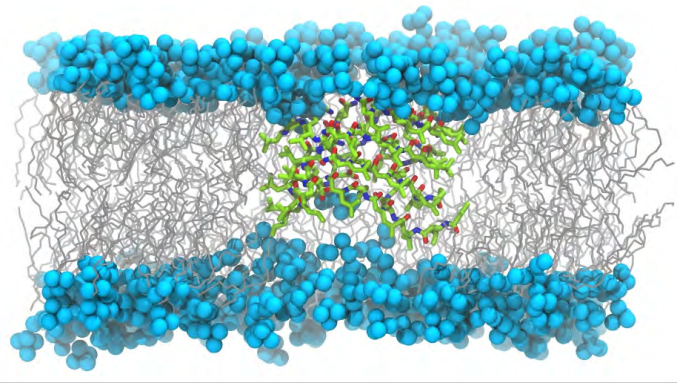


A kutatócsoport

A Természettudományi Kutatóközpont Biomolekuláris Önszerveződés Kutatócsoportja 2015-ben alakult dr. Beke-Somfai Tamás vezetésével. A kutatócsoport munkáját elsősorban olyan biológiailag releváns molekulákra fókuszálja, melyek makromolekuláris komplexeket, vagy fontos intermolekuláris kapcsolatokat alakítanak ki különböző biológiai funkciók eléréséhez. A csoport a fentieken belül a membránaktív anyagok molekuláris szintű szerkezet-hatásmechanizmus és funkció közötti kapcsolatok megértését vizsgálja. Hosszútávú céljaik között szerepel olyan természetes és a természeteshez hasonló komplexképző rendszerek tervezése, melyek orvosbiológiai potenciállal is rendelkeznek és képesek szelektíven kölcsönhatni a különböző organizmusokban található biomembránokkal.

http://bionano.ttk.hu/

Az oktamer két, egymással párhuzamos rétegből áll, melynek mindegyikében négy-négy, egymással párhuzamosan elhelyezkedő peptid intermolekuláris hidrogénkötésekkel tartja egyben a réteget. Megfigyelhető továbbá, hogy az egyes peptidek főláncai viszonylag szabályos, nyújtott, ún. „cikk-cakk" konformációt vesznek fel, ezzel lehetővé téve a peptidek oldalláncainak kedvező elhelyezkedését. Így az egyes rétegeket alkotó peptidek apoláris oldalláncai egymás felé mutatva, a közöttük kialakuló kedvező kölcsönhatások révén, egy hidrofób „zsebet" hoznak létre, míg a poláris oldalláncok a külső vizes fázis felé mutatnak. A vízfázisú MD-szimulációk alapján látható tehát, hogy a kísérletileg látott spontán önszerveződés során feltehetőleg ilyen rendezett oligomerek jönnek létre. A membránkölcsönhatások vizsgálata során az infravörös spektroszkópiás kísérletek azt mutatták, hogy a vizsgált β-peptid képes a liposzómák, mint egyszerű membránmodellek hidrofób szénláncai közé is beépülni. E jelenség mikroszkopikus okait lipid kettősrétegen végzett MD-szimulációk segítségével próbáltuk felderíteni. Ahhoz, hogy megértsük, vajon milyen asszociátum formájában lép kölcsönhatásba a peptid a membránnal, a membrán közepében elhelyezkedő egyedi peptidet (monomert), négyes (tetramert) és nyolcas aggregátumot (oktamert) is szimuláltunk. Mivel a membrán belsejét alkotó lipid szénláncok apolárisak, feltételezhető, hogy a vizes fázishoz képest az oligomereket alkotó rétegek a kettősréteg belsejében fordítva, apoláris oldalláncaikkal a szintén apoláris lipid szénláncok felé fognak irányulni, így egy ilyen, fordított „szendvics" -ből kiindulva szimuláltuk a rendszert. Az eredmények alapján azt találtuk, hogy míg a peptid monomer és tetramer spontán a membrán felszínére diffundál, az oktamer végig a membrán belsejében marad (2. Ábra).



2. ábra: β-peptidoktamer lipidmembránmodell belsejében. A lipidek fejcsoportjait égszínkék gömbök, szénláncait szürke vonalak reprezentálják. A peptidoktamer szén- oxigén- és nitrogén atomjait zöld, piros és kék színek jelölik.

Ezek alapján nem valószínű, hogy a β-peptidek membrán-szénláncaiba egymástól függetlenül, monomerként ágyazódnak be, azonban egy oktamer már elegendő ahhoz, hogy a poláros oldalláncok el tudjanak rejtőzni a belsejében a lipid-szénláncrégió apoláros környezete elől, és ezáltal az asszociátum stabil legyen. Kísérleteink és a számítógépes szimulációk eredményei alapján megállapítható, hogy az általunk szintetizált új β-peptidek kis tagszámú oligomer önszerveződés révén képesek lehetnek mind a hidrofób (pl. sejtmembrán), mind a hidrofil (pl. sejtplazma, sejtközi tér, vér) környezethez való alkalmazkodáshoz. Ez új távlatokat nyithat meg, például a gyógyszerhordozóként való alkalmazásban.

Az öregedés genetikai hátterének vizsgálata kutyákban



JÓNÁS Dávid

Jónás Dávid bioinformatikus az ELTE Etológia Tanszékén és több, mint 10 éves tapasztalattal rendelkezik a genetikai adatok elemzésének területén. A doktori értekezését a párizsi AgroParisTech – Université Paris-Saclay egyetemen írta, ahol mesterséges szelekció és tenyészértékbecslés témákban végzett kutatásokat. Ezen kívül foglalkozott pedigré- és teljes genom adatok elemzésével, RNS- és ChIP-szekvenálási kísérletekkel, géntérképezéssel és CNV-detektálással egyaránt. Jelenleg az ELTE kutatójaként az öregedés genetikai hátterét vizsgálja kutyákban, mint modellállatokban. Jónás Dávid a bioinformatikai kutatások mellett órákat is tart az egyetem bioinformatika specializációján. Kép forrása: https://www.allice.fr/

Minél tovább él valaki, annál nagyobb a genetikai tényezők súlya az öregedésben. A legöregebb emberek és állatok (matuzsálemek) genomja halmozottan tartalmaz az élettartamot növelő génváltozatokat. A legtöbb ilyen gén a sejtek energiatermelésével, önfenntartásával, a DNS-hibák javításával kapcsolatos funkciót lát el. E gének azonosításához általában nagyon nagy mennyiségű adat elemzésére van szükség, mely során kapcsolatot keresünk az átlagnál hosszabb életkor és egyes génvariánsok előfordulása között.

Az Eötvös Loránd Tudományegyetem Szenior Családi Kutya Program kutatócsoportja a KIFÜ szuperszámítógép-rendszere segítségével végez kutatásokat annak érdekében, hogy jobban megértsük az öregedés genetikai hátterét, és hogy bizonyítsuk, a kutyák jobb modellállatok az emberi öregedés komplex hátterének modellezésére, mint a hagyományos laboratóriumi állatok. Jelenleg is több genetikai kutatást folytat a kutatócsoportunk. Most a tavaly elvégzett elemzésekből szeretnénk kettőt röviden ismertetni.

DNS-vizsgálatokkal az öregedés nyomában

A kutatócsoportunk 2020-ban megjelent cikke különösen hosszú életű kutyákban azonosított és elemzett egyedi genetikai variánsokat. A tanulmány különlegességét az adja, hogy a genetikai analízis két matuzsálem életkorú kutya teljes genomi információján alapult, melyeket 850 másik, átlagos életkort megélt kutya adataival vetettük össze – ezek három, nemzetközi DNS-adatbázisból voltak elérhetők számunkra.



1. ábra: Buksi (b) és Kedves (j), a két extrém idős kutya, akik részt vettek a kísérletben.

Az 1. ábrán láthatók a kutatás alanyai: Buksi, a 27 évet megélt keverék kan és Kedves, a 22 éves koráig élt keverék szuka.

Gazdáik beleegyezése után a két kutyától állatorvosi segítséggel vérmintát vettünk, mivel az alkalmazott speciális eljárás, a teljesgenom-szekvenálás rendkívül érzékeny technika, és legmegbízhatóbban vérből izolált DNS-ből kivitelezhető.

A DNS-minták elemzése során mintánként 477 millió rövid DNS szakasz szekvenciáját sikerült meghatároznunk, melyek rendkívül nagy mennyiségű és jó minőségű adatot eredményeztek a két egyedről. Az elemzés során azonosítottunk 4,8 millió SNP-mutációt mind a két matuzsálem kutyában. Ezekből egyedenként 40 ezer olyan új, korábban ismeretlen mutáció volt, melyek hiányoztak a 850 átlagos korú kutya DNS-éből. A két mintában 472 génben azonosítottunk összesen 670 új, nem-szinonim exoni SNP-t, melyek potenciálisan hatással lehetnek a fehérjék funkciójára is. Ezek között volt 37 olyan génvariáns, amely mind a két egyedben megtalálható volt – de a vizsgált 850 átlagos korú kutya egyikében sem.

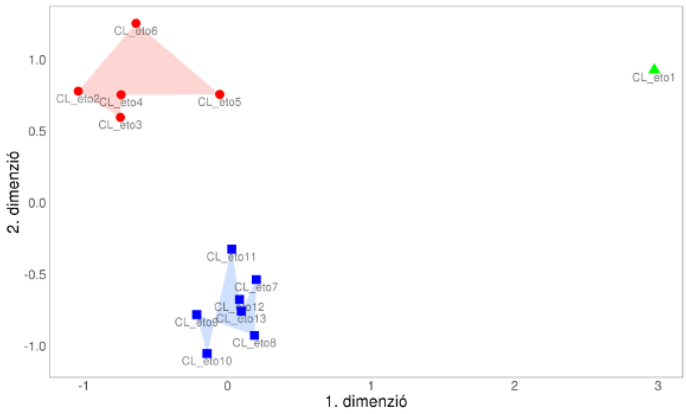
A tanulmány során a legérdekesebb következtetésünk az, hogy kapcsolat lehet a pontosabb génexpresszió-szabályozás és a hosszú élet között. A génexpresszió-szabályozás az a folyamat, amely a sejtekben az egyes gének aktivitásának szabályozásáért, illetve a gének be- és kikapcsolásáért is felelős. Elméletünk szerint azok a kutyák, amelyek 20-27 évig is egészségesen élnek, genetikai értelemben véve ennek a folyamatnak a szabályozásában tűnnek ki a többi kutya közül.

A kapott eredmények fontos kezdeti lépést jelenthetnek a kutyák egészséges öregedésének és hosszú életének genetikai feltételeit feltáró kutatások számára. Ugyanakkor az alacsony egyedszám miatt a kapott eredmények egyelőre előzetes eredményeknek tekintendők; a csoportunk továbbra is keresi az extrém idős kutyákat, hogy nagyobb mintaszám segítségével validálhassuk az eredményeinket.

Mit tudhatunk meg a kognitív öregedés genetikai hátteréről idős és fiatal kutyákat vizsgálva?

A kutatócsoportunk 2016-ban létrehozta a Kutya Agy- és Szövetbankot, melyben betegségben, vagy természetes okokból

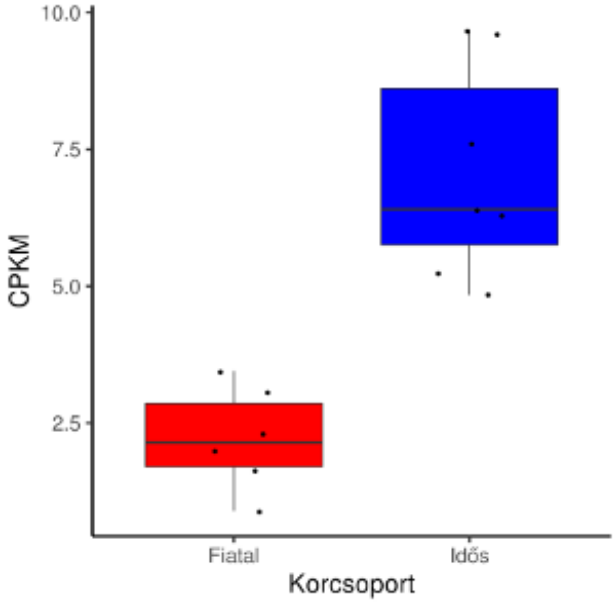
elhunyt kutyák szövetmintáit tároljuk. Ennek segítségével tudtuk elvégezni azt az RNS-szekvenálási kísérletet, melyben 6 fiatal (1-4 éves) és 7 idős (14-17 éves) kutya frontális lebenyi agyszövetmintáit elemeztük, hogy jobban megértsük a kognitív öregedés genetikai jeleit. Ez a fajta RNS-en alapuló vizsgálat lehetővé teszi, hogy kvantitatív módon meghatározzuk minden gén expressziós szintjét a mintáinkban (ez mindösszesen ~ 20,000 fehérjekódoló gént jelent). Ezt követően a két csoportot (idős és fiatal) összehasonlítva meg lehet határozni, hogy mely gének aktiválódtak – avagy deaktiválódtak – idős korban, illetve mely gének expressziója nőtt vagy csökkent. Mindezt a teljes genomon, egyidejűleg vizsgálva az összes gént.



2. ábra: Többdimenziós skálázás segítségével ábrázolt nyers adatok alapján elkülönülő csoportok. A fiatal (piros, zöld) és idős (kék) minták jól elkülöníthetőek már a nyers adatok alapján is.

Mintánként átlagosan 74 millió RNS-darabka szekvenciasorrendjét határoztuk meg, mely több mint kétszerese az ENCODE által javasolt 30 millió szekvenciának, így az eredményeink nagyfokú megbízhatósága garantált. A nyers adatokat többdimenziós skálázás segítségével elemezve a két korcsoport nagyon szépen elkülöníthető (2. ábra).

Érdekesség, hogy az egyik fiatal egyed, egy 4 éves német juhászkutya (azonosító: CL_eto1, az ábrán zöld színnel jelölve) rendkívül különbözik mind a többi fiatal, mind pedig az idős egyedektől.



3. ábra: Egy tipikus, eltérő expressziót mutató gén expressziója a fiatal (piros) és idős (kék) csoportokban; gén: CDKN2A. A CPKM egy normalizált mutató, mely a génexpresszió abszolút értékét mutatja a két csoportban.

A korcsoportokat összehasonlítva – az extrém CL_eto1 nélkül – összesen 3436 olyan gént találtunk, melyek expressziója szignifikánsan változott az életkor függvényében (egy tipikus példa látható a 3. ábrán).

Ezen gének túlnyomó többsége, 97%-a, mind a fiatal, mind pedig az idős korcsoportban kifejeződött, csupán a kifejeződés mértéke változott a korral. A génfunkciókat tekintve számos olyan gén expressziója növekedett az idős kutyákban, melyek az immunrendszerhez, illetve az immunválaszhoz köthetők. További érdekes eredmény, hogy olyan génfunkciókat is sikerült elkülönítenünk egy génontológiai elemzés során, melyek kapcsolatba hozhatók a génexpresszió-szabályozással (pl. mRNS splicing, vagy a transzlációs szabályozás aktivitása). Ez utóbbi különösen érdekes eredmény az elsőnek bemutatott kutatásunk fényében, ahol szintén azonosítottunk több olyan gént a matuzsálem kutyákban, amelyek funkciójuk alapján kapcsolatba hozhatók a génexpresszió-szabályozással.

Az általunk detektált gének között volt 26 gén, amelyek expressziója mind egerekben, mind pedig az emberben hasonlóféleképpen változik a korral, mint a kutyában.

Jónás D, Sándor S, Tátrai K, Egyed B és Kubinyi E. (2020). A Preliminary Study to Investigate the Genetic Background of Longevity Based on Whole-Genome Sequence Data of Two Methuselah Dogs. Front. Genet. 11:315.

Jónás D, Sándor S, Tátrai K és Kubinyi E. (publikálás alatt). RNA-sequencing reveals age-related changes in the prefrontal cortex of dogs.

A DENOLEN projekt

A „DENOLEN” projekt során az informatika eszközeit, módszereit, és rendelkezésre álló lehető legnagyobb informatikai kapacitást használjuk a lencse (*Lens culinaris L.*) genetikai információja és működésének megismerése céljából. A „DENOLEN” projekt a Debreceni Egyetem MÉK Agrár Genomikai és Biotechnológiai Központ, valamint DE Agrár Kutatóintézetek és Tangazdaság (AKIT) Nyíregyházi Kutatóintézet kutatóinak együttműködésével valósul meg.

A lencse régi kultúrnövényünk, főként magjáért termesztjük. Kitűnő étkezési értéke miatt az egyik legkeresettebb élelmiszer a hazánkban termeszthető hüvelyesek közül, ráadásul az egészséges táplálkozás előtérbe kerülésével napjainkban jelentősége felértékelődik. Ezen túl kiváló takarmány, így a terméssel együtt a teljes növény hasznosítható. Termesztésének jelentőségét növeli, hogy könnyedén beilleszthető a környezetkímélő, fenntartható gazdálkodásba.

A projekt keretein belül a lencse, *de novo* teljes genomszekvenálását végzik a DE MÉK Agrár Genomikai és Biotechnológiai Központ munkatársai. Kutatásukhoz referenciaként télálló őszi lencsefajtát használtak. A lencse fejlődése során lejátszódó génexpressziós változások feltérképezése érdekében 14 különböző fenofázisból begyűjtött növénymintákat analizálnak, hogy mRNS-szekvenálással vizsgálhassák meg a gének kifejeződését, a genetikai információ átíródását. A lencse olyan 2n=14 kromoszómával és körülbelül 4 Gbp genommérettel rendelkező diploid növény, ami az evolúció és kultúrnövényként történő nemesítése során számos repetitív szekvenciát halmozott fel a genomjában. A de novo teljes genomszekvenálás során 30x-os lefedettségű PacBio, 150x-es lefedettségű Illumina PE, 60x-os lefedettségű 10x lefedettségű Genomics és 150x-es lefedettségű BGI PE readeket generáltak, hogy minél nagyobb és pontosabb képet kaphassanak a lencse genomjáról (1. ábra).

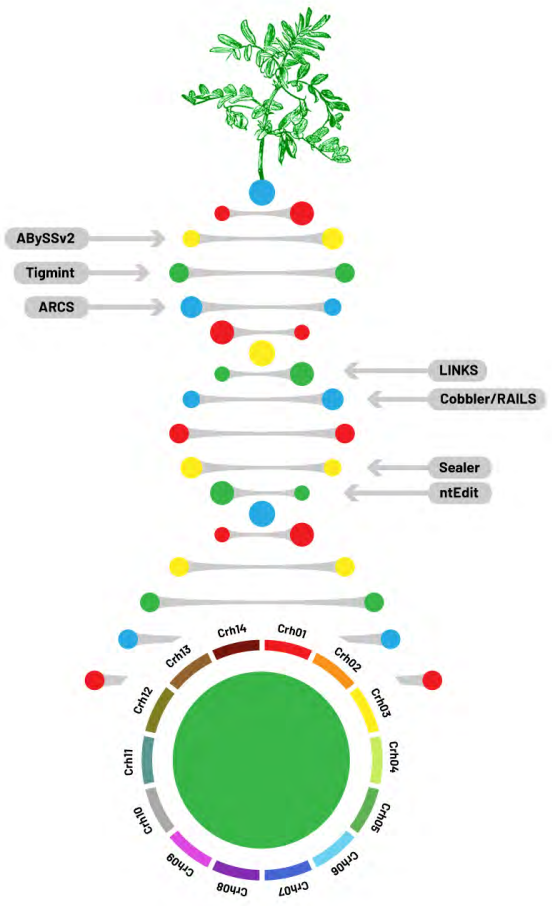
A magasabb lefedettségű PacBio readek miatt a teljes genomszekvenciák összeszerelése olyan stratégia kidolgozását igényelte, ami négy fő elemből áll: 1. Assembly - PacBio readek illesztése (CANU); 2. Misassembly correction/scaffolding - 10x Genomics readekkel történő szekvenciaillesztések javítása (Tigmint/ARCS); 3. Gap-filling – Illumina PE, BGI PE és 10x Genomics readekkel történő szekvenciák közötti ismeretlen részek javítása és kitöltése (ABySS Sealer); 4. Polishing – Illumina PE, BGI PE és 10x Genomics readekkel történő szekvenciák lezárása. A 2020-as év végére sikeresen összeszerelték az első verzióját a lencse teljes genomjának. Az összeszerelést követően 4.2 Gbp teljes genommméretet kaptak, amely az előzetes vizsgálatok (k-mer analízis) és szakirodalmak is alátámasztanak. A 14 darab fenofázisból származó mRNS-szekvenálással 118 197 darab gént tudtak azonosítani.



A kutatócsoport

A „DENOLEN” projekt DE MÉK Agrár Genomikai és Biotechnológiai Központ, valamint a DE AKIT Nyíregyházi Kutatóintézet kutatócsoport tagjai (balról jobbra): Sipos Tamás, Magyarné Dr. Tábori Katalin, Virányi Pálné, Gulyás Andrea, Dr. Dobránszki Judit, Hidvégi Norbert.

Az Agrár Genomikai és Biotechnológiai Központ mezőgazdasági genomikai és biotechnológiai kutatásokat folytat. A legmodernebb genomikai, zöld biotechnológiai és informatikai módszerek és eszközök alkalmazásával végzett kutatások hozzájárulnak a haszonnövények és állatok genomikai és genetikai feltérképezéséhez és biotechnológiai felhasználásához. A kutatások eredményei alkalmazhatók az agár- és élelmiszeripari, valamint gyógyszeripari innovációkban.



1. ábra: Lencse teljes genomjának szekvenálási stratégiája.

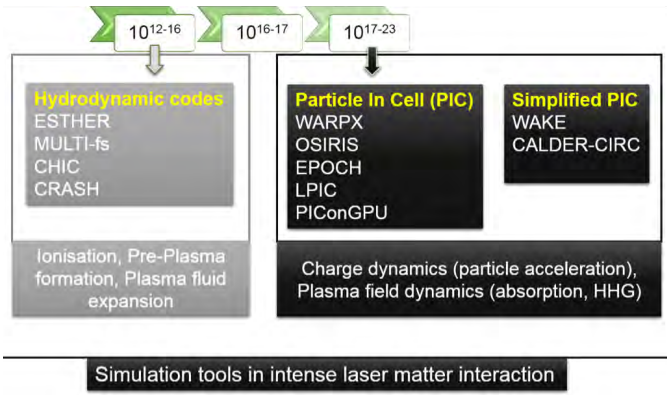
A kutatás eredményeképpen a lencse genetikai információja birtokában lehetővé válik a molekuláris genetikai szelekcióval segített (Marker Assisted Selection; MAS) növénynemesítési munka végzése. Lehetőség nyílik továbbá új, a klimatikus változásokhoz jobban alkalmazkodó, abiotikus és biotikus stresszekkel szemben rezisztens, illetve javított aminosavgarnitúrával rendelkező fajták előállítására. A MAS alapú növénynemesítési munka előnye, hogy jelentősen csökkenthető az új fajták nemesítésének ideje és költsége a hagyományos növénynemesítéshez képest. Ehhez a jövőben a bioinformatikai és molekuláris genetikai vizsgálatokat szántóföldi vizsgálatokkal egészítik ki. A DE AKIT Nyíregyházi Kutatóintézet nemesítő munkatársainak segítségével térképezési populációkat hoznak létre, bevonva tájfajtákat és államilag elismert fajtákat is. A térképezési populációk segítségével felderíthető a gének és tulajdonságok öröklődése, kapcsoltsága, ennek ismerete pedig alapvetően szükséges a sikeres növénynemesítési, fajtaelőállítási munkához.

A lencse *de novo* teljes genom szekvenálási kutatásokat az Innovációs és Technológiai Minisztérium által meghirdetett Tématerületi Kiválósági Program (TKP2020-IKA-04) támogatta.

Felületek fénysebességnél: virtuális kísérletek relativisztikus felületi magasharmonikusok keltésére

Albert Einstein volt az első, aki felvetette –már 1905-ben–, hogy a közel fénysebességgel haladó tükörről visszaverődő fény frekvenciája felkonvertálódik. Bár a relativisztikus felületek koncepciója ígéretesnek tűnt, kísérleti megvalósításuk a fénysebességgel haladó plazmafelület létrehozására képes nagy teljesítményű, ultrarövid lézerek (fizikai Nobel-díj, 2018) megjelenéséig váratott magára [2].

Relativisztikus felületi plazmákat nagy energiájú, ultrarövid lézerimpulzusok szilárd felületekre fókuszálásával hozhatunk létre (több tera- vagy petawatt teljesítményű lézerrendszerekkel) oly módon, hogy az I_0 csúcsintenzitás az adott kicsiny felületen meghaladja az 10^{18} W/cm^2-t. Amikor egy elegendően intenzív fény tere kölcsönhat egy szilárd felülettel, az anyag fénysugárzást nyel el az impulzus felszálló élén (I~$10^{12\text{-}16}$ W/cm^2) és ionizálódik, aminek következtében egy nagyobb reflektivitású sűrű plazma keletkezik. A kölcsönhatás további részében (I~$10^{16\text{-}18}$ W/cm^2) a plazmatöltés periodikus, fény által előidézett dinamikája fokozatosan eléri a relativisztikus tartományt. Fontos kiemelnünk, hogy az előbbi megállapításunk két következménnyel jár: 1.) a kölcsönható fény tere periodikusan verődik vissza a relativisztikus tükörről [3, 4], és ezzel egyidőben 2.) nagy energiájú, gyorsított töltéscsomagok alakulhatnak ki [5]. Az elsőt relativisztikus optikai célokra és attoszekundumos impulzusok keltésére [2, 3], míg a másodikat laboratóriumi méretű lézer-plazma részecskegyorsító megvalósítására használhatjuk. Mindkettőnek számos alkalmazási területe lehet az anyagtudománytól az űrkutatáson át a kulturális örökségvédelemig.



1. ábra: Néhány, a nagy teljesítményű numerikus kísérletek kivitelezésére szolgáló eszköz egzotikus feltételek melletti lézer-anyag kölcsönhatások vizsgálatára. A számok lézerintenzitást (I) jelölnek, amely mértékegysége W/cm^2. Az eltérő intenzitások az anyagot különböző jelenségeknek teszik ki, amelyeket különböző eszközökkel, de következetes módon vizsgálunk.

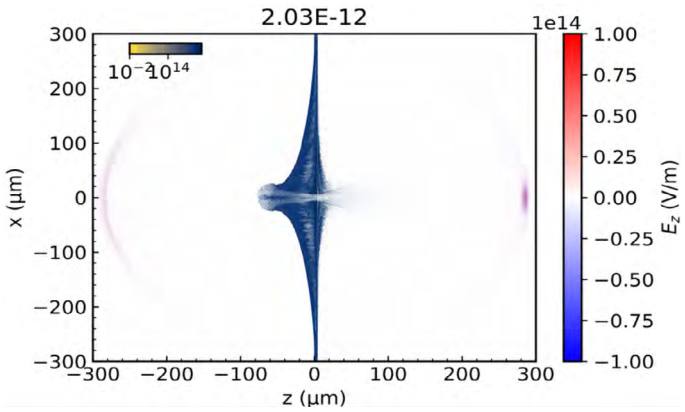


A kutatók

Az ELI-ALPS Felületi Plazma Attoforrások Csoport tagjai: Dr. Subhendu Kahaly (vezető kutató), Dr. Kwinten Nelissen (tudományos főmunkatárs), Dr. Sudipta Mondal (tudományos munkatárs), Shivani Choudhary (tudományos munkatárs), Mojtaba Shirozhan (fiatal kutató).

Jelenleg több laboratórium érdeklődik a fenti technikával történő attoszekundumos impulzuskeltés iránt világszerte. az ELI-ALPS Másodlagos Források Osztályán fejlesztés alatt álló sugárforrások között két attoszekundumos sugárforrás (SHHG-SYLOS és SHHG-HF) [6, 7] is van, amelyek kihasználják az attoszekundumos impulzusok és a felületi plazma nagy intenzitású kölcsönhatását, és várhatóan új irányokat jelölnek ki az attoszekundumos kutatások és a részecskegyorsítás területén, valamint kísérletek végzését teszik lehetővé külső felhasználók részére. E kutatások jelentik a szegedi ELI-ALPS Kutatóintézet Felületi Plazma Attoforrások Csoport (Surface Plasma Attosources – SPA) kísérleti tevékenységének központi elemét.

Mivel az elérhető paramétertér nagyon széles, az optimális kísérleti konfigurációk beállítása előzetes tudás nélkül költséges és célszerűtlen lenne. Így elkerülhetetlen, hogy az ilyen jellegű munkákat számítógépes szimulációk előzzék meg. Nyilvánvaló, hogy a különböző numerikus módszerek alkalmazásával a fizika különböző területei válnak elérhetővé (1. ábra), a plazma kiterjesztés vizsgálatára szolgáló, nem-relativisztikus hidrodinamikai kódoktól [8] a teljesen relativisztikus, a fő kölcsönhatást vizsgáló, két- és háromdimenziós „részecske a cellában” (particle in cell, PIC) szimulációkig [4]. Ez kiemelt jelentőségű, mivel a lézerek egyedi specifikációkkal bírnak, így eltérő kölcsönhatási régiókat tesznek hozzáférhetővé, továbbá alapvető a koherens XUV sugárzás keltéséhez optimális kölcsönhatási feltételek azonosítása. A 2. ábra a 2 ps lézerrel történő kölcsönhatás utáni elektroneloszlást mutatja, amelyet relativisztikus PIC szimulációkból nyertünk. Ebben a munkában a rövid impulzusú lézer vékony plazmatükörrel való kölcsönhatását vizsgáltuk. E kölcsönhatást számos tényező befolyásolta, például a besugárzási körülmények, a céltárgy geometriája és a plazmatükör tulajdonságai [2]. Jelen munkában a plazma paramétereit és alakját teszteltük annak érdekében, hogy optimalizáljuk az SHHG keltésének feltételeit (spektrális, átmeneti tulajdonságok, maximális energia). Az eredmények nagyon fontosak a közeljövőben kialakítandó SPA sugárforrás számára az ELI-ALPS Kutatóintézetben.



2. ábra. Elektroneloszlás 2 ps-mal a relativisztikus lézer kölcsönhatás után. A z-tengely a terjedés irányát, míg az x-tengely az erre merőleges irányt mutatja. A kék szín az alacsony, míg a piros a magas elektromos teret jelöli. Az impulzus energiáját 20 J-nak választottuk, a fókuszpont 6 µm, a lézerimpulzus időtartama 30 fs, a céltárgy vastagsága pedig 2 µm.

[1] Einstein, A. Zur elektrodynamik bewegter k¨orper (German). Annalen der physik 322, 891–921 (1905).
[2] C. Thaury and F. Quéré, J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys. 43, 213001 (2010).
[3] A. Nayak et.al Physics Reports 833, 1-52 (2019)
[4] H. Vincenti et al Nature Communications 5, 3403 (2014)
[5] M. Thévenet et al. Nature Physics 12, 355–360 (2016)
[6] S. Kühn et.al J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys. 50, 132002 (2017)
[7] S. Mondal, et al, J. Opt. Soc. Am. B 35, A93 (2018).
[8] S. Kahaly et.al., Phys. Rev. Lett. 110, 175001 (2013)

Vírusevolúció kutatása a bioinformatika támogatásával



Dr. Kaján Győző

Dr. Kaján Győző, állatorvos, 2005 óta az Állatorvos-tudományi Kutatóintézet kutatója. 2011-ben szerzett PhD fokozatot, 2013-15-ben az Umeåi Egyetemen posztdoktori kutatásokat végzett, 2019-ben elnyerte az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíját, 2021-től pedig a Nemzetközi Vírusrendszertani Bizottság Adenoviridae csoportjának tagja. Fő kutatási területe a baromfi- és vadmadár DNS-vírusok molekuláris tipizálása, genom-összehasonlítása és evolúciója.

A vírusok kutatásában egyre nagyobb szerepet kap a bioinformatika. Segítségével többek között vizsgálhatjuk a különböző vírustörzsek rokonságát, leszármazását, ami a járványtani nyomozások és az evolúciós kapcsolatok feltárása során kap fontos szerepet, vagy vizsgálhatjuk például a vírusfehérjék szerkezetét és működését. Az egyre nagyobb mennyiségű számítógépes adat, illetve az egyre növekvő számításikapacitás-igény azonban lassan túllépi még a nagyobb teljesítményű asztali számítógépek határait is, a megnövekedett elemzési időket pedig nehezen viselik a türelmetlen kutatók. Ebben nyújt segítséget a KIFÜ szuperszámítógép-szolgáltatása, ahol a nagyteljesítményű számítógépeken párhuzamosítva, több szálon egyszerre futtathatók a nagy számítási kapacitást igénylő projektek.

Kutatásaim általában a vírusok, elsősorban a baromfi- és vadmadárvírusok evolúciójára, besorolására, rendszertanára irányulnak. Ezek elemzéséhez, megismeréséhez legtöbbször a vírustörzsek örökítőanyagának bázissorrendjét, azaz nukleinsavgenomjuk szekvenciáját hasonlítom össze: feltételezve, hogy az egy rendszertani egységbe eső, azaz „rokon” vírustörzsek egy közös őstől származnak, a genomszekvenciáikban feltárható különbségek alapján rekonstruálható a vírusok evolúciója, leszármazása, törzsfája.

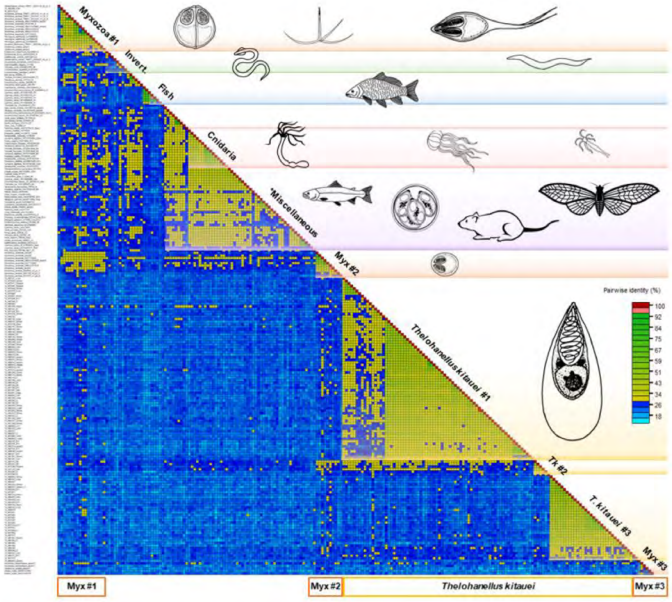
2020 folyamán több állati, illetve egy humán vírus kutatása során is igénybe vettem a szuperszámítógép teljesítményét. Anna Schachnerrel, a bécsi Állatorvostudományi Egyetem kutatójával együttműködésben vizsgáltunk magyar és osztrák tyúk-adenovírus törzseket. A 17 darab törzs mindegyike egy fajba, a tyúk-aviadenovírusok B-jelű fajába (*Fowl aviadenovirus B*) sorolható. A törzsek genomját a bécsi egyetemen szekvenálták, és a mintegy 30 millió darab 2–300 bázispár méretű darabkából kellett összeilleszteni a 45 000 bázispár hosszúságú genomokat. Az összehasonlító törzsfa-rekonstrukciós (filogenetikai) elemzés két leszármazási vonalat különített el, de ezeken a vonalakon belül a vírustörzsek kevéssé voltak változékonyak.

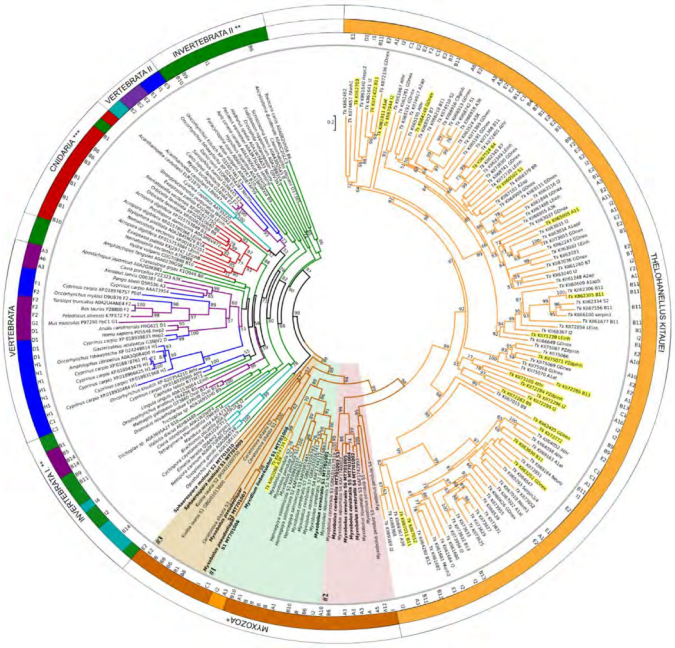
Szakdolgozati témavezetőként mindig új, izgalmas kutatási témákkal találkozhat az ember. Az Állatorvostudományi Egyetem két biológus hallgatója közül Simon Zita a pingvinek, Tóth Alexandra pedig a teknősök elkötelezett rajongója, így természetesnek látszott, hogy szakdolgozati témájuk ezen állatcsoportok vírusainak vizsgálata, a vírusok sokszínűségének, biodiverzitásának feltárása lesz, így kutatva a gazdafajok és vírusaik együttfejlődését, illetve az esetleg megfigyelhető gazdaváltásokat. Zita sikeresen ki is mutatott egy ún. CRESS DNS-vírust egy angliai állatkertből származó Humboldt-pingvin mintájából, ezzel megerősítve egy, a közelmúltban leírt víruscsalád együttfejlődését a pingvinekkel. A filogenetikai elemzéseket ebben az esetben is a KIFÜ rendszerén végeztem el.

Zádori Zoltánnal és Olasz Ferenccel a sertések reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómáját okozó vírust kutattuk. A 269 darab hazai vírustörzs mintegy 2000 referenciatörzshöz hasonlítása a 20-30 processzormag számítási kapacitása nélkül végtelen hosszú időt igénylő feladat lett volna. Eredményeinket az év elején rendezett Állatorvos-tudományi Akadémiai Beszámolókon mutattuk be.

Pár éve volt szerencsém a svédországi Umeåi Egyetemen két évre elmerülni a humán adenovírusok világában is. Egy általam jellemzett vírustörzsből nemzetközi együttműködőink vírusvektort fejlesztettek, melyre szabadalmi védettséget is kértek az Egyesült Államokban „Adenovirus vectors and uses thereof” címmel. Továbbá egy tudományos publikációt is benyújtottunk a témában a közelmúltban „Human AdV-20-42-42, a promising novel adenoviral vector for gene therapy and vaccine product development” címmel. A vírustörzs pontos rendszertani helyének meghatározását szuperszámítógépen futtatott törzsfa-rekonstrukciós elemzések alapján én végeztem, és mivel a vírustörzs egyik ismert humán adenovírus genotípusba sem volt besorolható, javaslatot tettünk egy új genotípus megalapítására.

A vírusok mellett bármely élőlény örökítőanyaga (nukleinsava) megismerhető és hasonlóan elemezhető. Így a halparazitológus Eszterbauer Edittel és Sipos Dórával együttműködésben az ún. nyálkaspórás élősködők egyik génjét is górcső alá vettem. a gén megtalálható a paraziták gazdafajaiban és más állatokban is, ezért a kutatás egyik kérdése az volt, hogy a paraziták génje származhat-e a gazdáktól, vagy fordítva. Az elemzések azonban nem támasztották alá ezt a feltételezést, mivel a törzsfán elkülönültek a nyálkaspórások a többi állattól.





Talán ez nyűgöz le leginkább ezekben a módszerekben: segítségükkel ablakot nyithatunk a múltra. Ahogy a csillagászok több milliárd évvel ezelőtti történések fényét figyelik meg, vagy, ahogy a régészek tárják fel a múltat, mi is több százmillió évvel ezelőtti evolúciós eseményekbe, különböző fajok kialakulásába nyerhetünk betekintést. Amint azonban beszámolóm is mutatja, a leírt módszerek nem csak sokak számára talán haszontalannak tűnő megfigyelésekre alkalmazhatók. A halparazitológiai kutatások távlati célja például egy parazitaellenes kezelési módszer kifejlesztése, a szabadalmaztatott vektor pedig egyszer remélhetőleg vakcinázásra lesz használható, hasonlóan a most alkalmazott COVID-vektorvakcinákhoz.

Ábrák forrása:
Eszterbauer, E.; Sipos, D.; Kaján, G.L.; Szegő, D.; Fiala, I.; Holzer, A.S.; Bartošová-Sojková, P. Genetic Diversity of Serine Protease Inhibitors in Myxozoan (Cnidaria, Myxozoa) Fish Parasites. Microorganisms 2020, 8, 1502. https://doi.org/10.3390/microorganisms8101502

A HPC infrastruktúra felhasználása a számok tükrében 2020-ban

100 aktív projekt

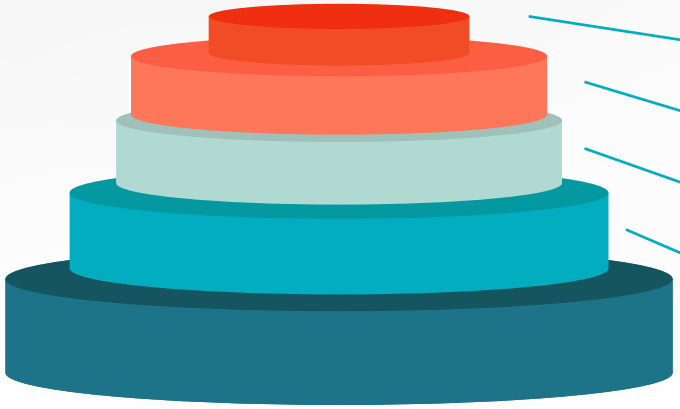
Teljes felhasználás: **37.037.954 CPUh**

246 felhasználó

Referált folyóiratban elfogadott közlemények száma: **242 db**

Elérhető hatástényezők kumulált összege: **min. 462,37**

HPC FELHASZNÁLÁS MEGOSZLÁSA INTÉZMÉNYEK SZERINT



- 7% BME
- 14% Egyéb
- 15% DE
- 23% ELKH
- 41% ELTE

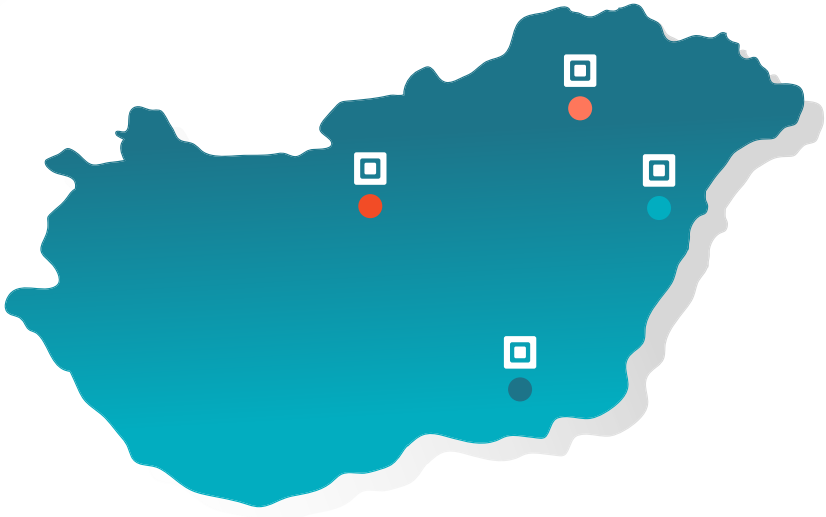
HPC INFRASTRUKTÚRA

Budapest
- 27 teraflops

Miskolc
- 8 teraflops

Szeged
- 20 teraflops

Debrecen
- 260 teraflops
- 18 teraflops





TUDOMÁNYTERÜLET

- 80,3 % Természettudományok
- 17,1 % Élettudományok
- 2,6 % Mérnöki és alkalmazott tudományok

TUDOMÁNYÁG

- 42,1% Egyéb
- 30,3% Kémia
- 18,4% Fizika
- 9,2% Biológia

A KUTATÁSOK EREDMÉNYEIBŐL AZ ALÁBBI TUDOMÁNYOS MUNKÁK KÉSZÜLTEK

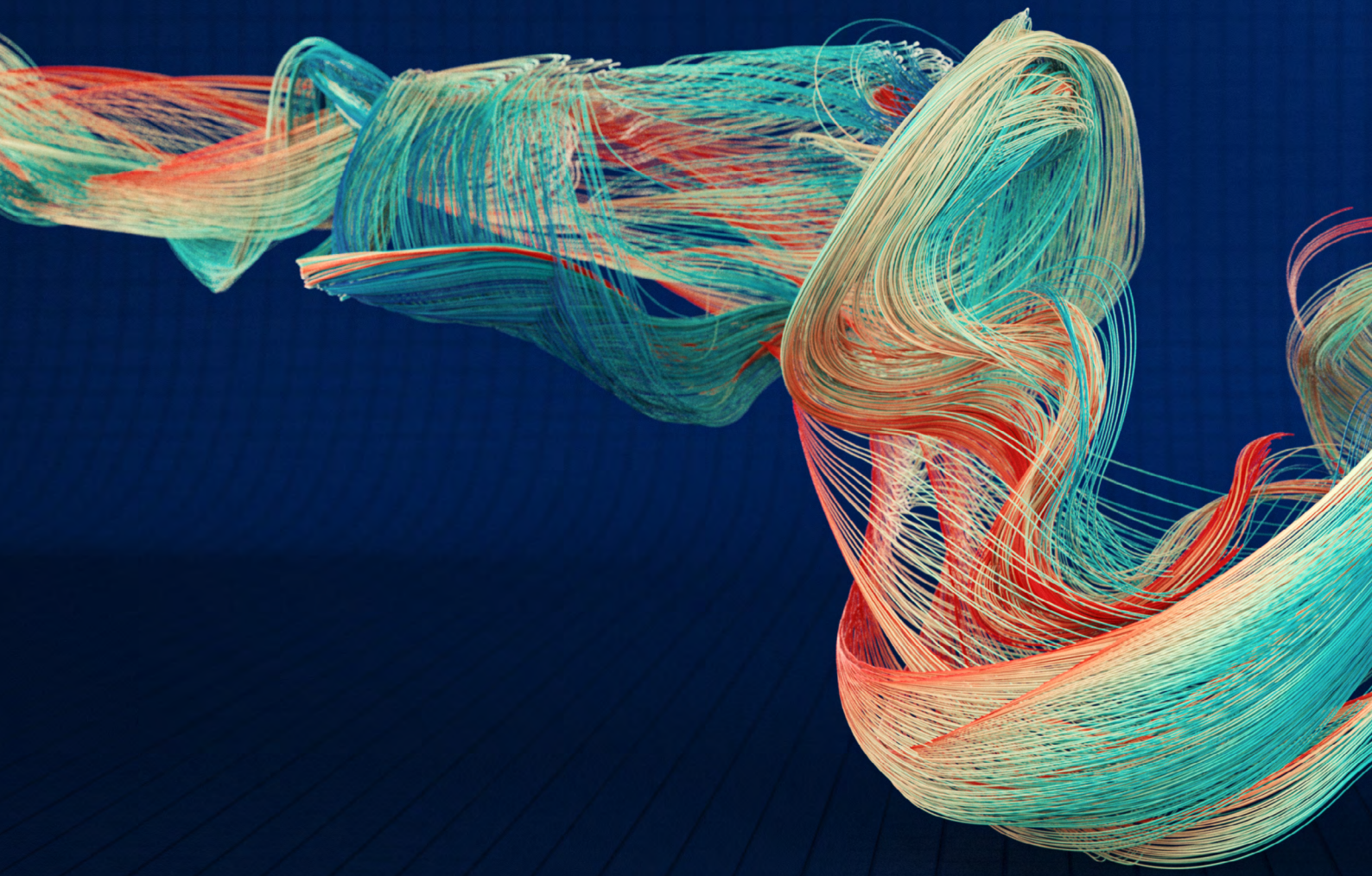
- 34,2% Szóbeli előadások
- 22,4% Poszterbemutatók
- 17,1% Doktori disszertációk
- 15,8% Szakdolgozatok
- 11,8% Diplomamunkák



A kutatások eredményeinek felhasználása többféle tudományos munka elkészítése során lehetséges.

HPC @hu
Kompetencia Központ

KIFÜ



hpc.kifu.hu

hpc-cc@kifu.hu

EURO ACCESS

Az EURO CC projektet az Európai Unió Horizon 2020 kutatási és innovációs keretprogramja a 823691. számú támogatási szerződésben foglaltaknak megfelelően támogatja.