Alacsonyabb rendű rendszerektől a klinikumig: A neuropeptid- és hormonközvetített szabályozás evolúciója



Pirger Zsolt
kutatócsoport vezető

Fodor István
tud. főmunkatárs

HUN REN
Balatoni Limnológiai Kutatóintézet
MTA Kiváló Kutatóhely

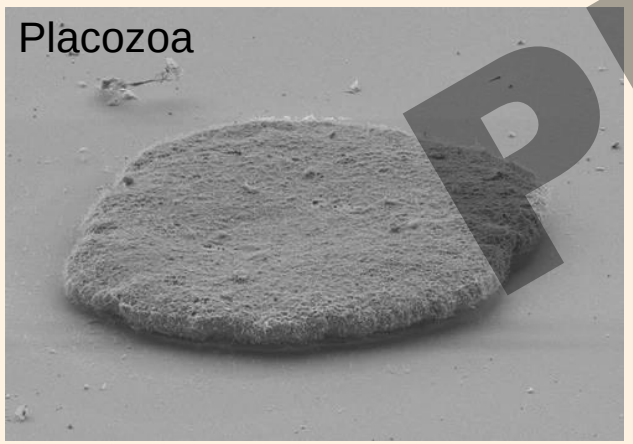
PECH 2026
Mohács, 2026. október 2-3.

A neuropeptidek evolúciója

A **„neuro”peptidek**: fehérjetermészetű, aminosavakból felépülő molekulák, amelyek hírvivőként és hormonként működnek az idegrendszerben, befolyásolva, irányítva a viselkedési mintázatokat, a fejlődést és a szaporodást

1) pre-metazoák: a peptid előanyagok (pl. phoenixin) és a peptidek (pl. FMRFa) a valódi szövetekkel, idegrendszerrel még nem rendelkező **szivacsokban** (*Porifera*) és **korongállatkákban** (*Placozoa*) jennek meg először → így ősibbek, mint a neuronok (tyúk, vagy a tojás esete). A szinapszisok megjelenése előtt a diffúz, sejtek közötti kémiai jelátvitelben volt/van szerepük.





Nincsenek valódi szövetek
Nincs ideg- és izomsejt, nincsenek szinapszisok
Nincs az állatnak eleje és hátulja, nincsenek testtájak

képesek összehangolt mozgásra és komplex viselkedésre

?

Testükben egy speciális sejttípus 4-20 aminosavból álló peptideket (pl. FMRFamid, endorfin) termel, amelyek a szomszédos sejtek **G-protein kapcsolt receptorain** keresztül képesek az állatok komplex, összehangolt viselkedésének a kialakítására.

a kémiai jeltovábbítás és a neuropeptidek evolúciója jóval hamarabb megjelent az állatvilágban, mint maguk a valódi idegsejtek, vagy az idegrendszer

PECH 2026

2) csalánozók (*Cnidaria)*: kifejezetten **peptiderg ideghálózat** jellemzi őket, ideghálózatuk szinte tisztán peptiderg alapon működik (kevés klasszikus neurotranszmittert). A peptidek nagy prekurzor molekulákból (ún. preprohormonokból) hasítódnak le, pontosan úgy, mint a puhatestűeknél, vagy az embernél. Ezek funkciója alapvetően a mozgások, az izomösszehúzódás, a szaporodás és a lárvakori metamorfózis szabályozása.



RFamidok (FMRFamide-szerű peptidek): legelterjedtebbek, pl. GRFamidok, szerepük van a motoros funkciók, izom-összehúzódás, táplálkozás és a lárvamozgás szabályozása

GLWamidok: főleg az édesvízi hidrában, pl. Hym-53, Hym54, Hym-248, kulcsfontosságúak a metamorfózisban, a hidráknál a bimbó leválásában az anyaszervezetről, a medúzák fény-sötétség ciklus által kiváltott petesejt-érésében

PRXamidok: pl. Hym-355 (FPQSFLPRGamide), rendkívül fontosak a fejlődésbiológiában, a Hym-355 serkenti az őssejtek idegsejtté differenciálódását, szabályozva ezzel az állat idegrendszerének sűrűségét

FRamidok: a különböző FRamid variánsok (pl. FRamide-1 és FRamide-2) egymással ellentétes hatást fejtenek ki az állat hámizomsejtjeire (az egyik összehúzódást, a másik elernyedést vált ki), így finomhangolva a mozgást

3) puhatestűek (*Mollusca*): diverzifikáció és specializáció jellemzi őket, a peptidek és azok receptorainak száma a genom átrendeződések és a duplikációk révén **robbanásszerűen megnőtek** (kb. 27 peptidcsalád). **Komplex viselkedésirányítás**: megjelennek a célzott, bonyolult folyamatokat koordináló neuropeptidek, mint pl. a tojásrakást (ELH), vagy szívműködést irányító hormon (SCP) a csigákban. Megjelennek a **homológok** is, mint a gerinces oxitocin/vasopresszin ősi, puhatestű megfelelői (pl. conopresszin).



PECH 2026

Protein Precursor	UniProt ID	Family	AA sequence	Neuropeptide name	References (DOI)
LFRFamide precursor (derived from *LFRFamide gene*)	Q5U900	RFamide-related neuropeptides	NTLFRFa	FRF1	Hoek 2005
			QGSLFRF	FRF2	
			GGSLFRFa	FRF3/5	
			GTLLRFa	FRF4	
			TLFRFa	FRF6	
FMRFamide precursor 1 (derived from *FMRFamide gene*)	P19802		EFLRIa	EFLRI-amide	Linacre 1990
			FLRFa	FLRF-amide 1	Bright 1993
			FMRFa	FMRF-amide 1	
			SEQPDVDDYLRDVVLQSEEPLY	SEEPLY	Santama 1993
			QFYRI	QFYRI-amide	Linacre 1990
FMRFamide precursor 2 (derived from *FMRFamide gene*)	P42565		EFFPLa	EFFPL-amide	Saunders 1991
			GDPFLRFa	GDPFLRF-amide 1	Bright 1993
			HDYMRFa	HDYMRF-amide	Kellet 1994
			SDPFLRFa	SDPFLRF-amide 1	Bright 1993
			SDPYLRFa	SDPYLRF-amide	Zhang 2018
			SKPYMRFa	SKPYMRF-amide	de With 1992
			SSFPRYa	SSFPRY-amide	Kellet 1994
			QQVATDDSGELDDELSRVSDDDKNI	P1	Benjamin 2013
			STDSAENAHTRHEREASAPRAKa	P2	Benjamin 2013
			SDPFFRFa	P3	Saunders 1991
SCP precursor	O97374	SCP	SGYLAFPRMa	SCP A	Jimenez 1998
			QNYLAFPRMa	SCP B	
MIP-I precursor	P07223	Molluscan insulin-related peptides (MIP)	QGTTNIVCECCMKPCTLSELRQYCP	MIP-I (A chain)	Li 1992 Endocrinology
			QFSACNINDRPHRRGVCGSALADLVDFACSSSNQPA	MIP-I (B chain)	
MIP-II precursor	P25289		QRTTNLVCECCFNYCTPDVVRKYCY	MIP-II (A chain)	Li 1992 Eur J. Biochem
			QSSCSLSSRPHPRGICGSNLAGFRAFICSNQNSPS	MIP-II (B chain)	
			NAETDLDDPLRNIKLSSESALTYLT	MIP-II (C-alpha peptide like)	de With 1997
MIP-III precursor	P80090		ESRPSIVCECCFNQCTVQELLAYC	MIP-III (A chain)	Li 1992 Eur J. Biochem
			TTQHTCSILSRPHPRGLCGSTLANMVQWLCSTYTTSS	MIP-III (B chain)	
MIP-V precursor	P31241		QRTTNLVCECCYNVCTVDVFYEYCY	MIP-V (A chain)	Smit 1992
			QFSACSFSSRPHPRGICGSDLADLRAFICSRRNQPAMV	MIP-V (B chain)	
			DAETGWLLPETMV	MIP-V (C-beta peptide like_1)	de With 1997
			NAQTDLDDPLRNIKLSSESALTYLT	MIP-V (C-alpha peptide like_2)	
MIP-VII precursor	P91797		EVMAEPSLVCDCCYNECSVRKLATYC	MIP-VII (A chain)	Smit 1996
			QQVNTCTMFSRQHPRGLCGNRLARAHANLCFLLRNTYPDIFP	MIP-VII (B chain)	
CDCH-I precursor (Ovulation prohormone)	P06308	Molluscan ELH	LSIAEPGRDRYD	Amino terminal peptide (Ntp)	Li 1994
			SPTGHGVEVVESGEDYGSNRPQPVYGDEDEEDSADVYVGSDESSSGEKTRLTAA	ε-Peptide	
			EPRLRFHDV	α-CDCP	Jemenez 2004
			RLRFH	β-1-CDC	
			RLRAS	β-2-CDC	
			RLRFN	β-3-CDC	
			RVDSADESNDDGFD	Calfluxin	
			LSITNDLRAIADSYLYDQHKLRERQEENLRRRFLELa	Ovulation hormone	
			SATAEEGSENAEIEESHLGNSRS	γ-Peptide	Li 1994
			SAGSAPSSANEVQRS	δ-Peptide	
			GSAFFDHIPIIFGEPQYDYQPFK	Ovulation prohormone carboxyl terminal peptide	
Myomodulin precursor	Q25413	Myomodulins	GLQMLRLa	GLQMLRL-amide	Kellet 1996
			PMSMLRLa	Myomodulin	
			QIPMLRL	QIPMLRL-amide	
			SLSMLRL	SLSMLRL-amide	
			SMSMLRLa	SMSMLRL-amide	
LYCP precursor	Q26338	LYC	AFIVEEDDLTGYPTTIDAAMTTIRDRR	LYCP I	VanValeen 1993
			TPDKSILLNRLRR	LYCP II	
			SLAQMYVGNHHFNENDLTSTHGGSRRWSNRKHQSRIYTGAQLSEA	LYCP III	
VD1/RPD2-A precursor	Q7JPS8	α/ß	DMYEGLAGRCQHHPRNCPGFN	VD1/RPD2 α1	Jimenez 2006
	AAB31230		GSPYEPSLKDSFADSLTGKDQIQPEAFLTSGADLRNNLIDLLRPVEVYTTEDSDEEW	VD1/RPD2 ß	Bogerd 1994
VD1/RPD2-B precursor	Q27356		DMVTTTRIGTGGLAGRCQHHPRNCPGFN	VD1/RPD2 α2	Jimenez 2006
			ASSFVRIa	ASSFVRI-amide	El Filali 2006
			SPSSFVRIa	SPSSFVRI-amide	
			PNSFLRIa	PNSFLRI-amide	
			YPMNRFIRIa	YPMNRFIRI-amide	
			ASNFVRIa	ASNFVRI-amide	
			LSSFVRIa	LSSFVRI-amide	
		FxRI	NPSSFVRIa	NPSSFVRI-amide	
			SSREGQSSFVRIa	SSREGQSSFVRI-amide	
			MNKFLRIa	MNKFLRI-amide	
			PSSFVRIa	PSSFVRI-amide	
			GSAFVRIa	GSAFVRI-amide	
			ASHFVRIa	ASHFVRI-amide	
			IPSSAFVRIa	IPSSAFVRI-amide	
Cardioexcitatory peptide	O97371	LyCEP	TPHWRPQGRFa	RFamide	Tensen 1998
LIP precursor		LIPs	GAPRFVa	LIP A	Smit 2003
			SAPRFVa	LIP B	
			ARPSKFVa	LIP C	
Conopressin precursor	Q00945	VP/OT	CFIRNCPKGa	Lys-conopressin G	van Kesteren 1992
			SLDTGMVTSRECMKCGPGGTGQCVGPSICCGQDFGCHV	Neurophysin	van Kesteren 1995
			GTAEAAVCQQENDSSTPCLVKGEACGSRDAGNCVADGICCDSESCAVNDRCRDL		
LyNPV precursor	Q9U0S9	NPY	TEAMLTPPERPEEFKNPNELRKYLKALNEYYAIVGRPRFa	Lymnaea neuropeptide Y	Lange 1997
			NGARVSDMFRPSGDDFGDYSANWGDF	Neuropeptide Y carboxyl terminal peptide	Koene 2010
		LyCCAP	GIPGAKKF... (N-terminal sequence of 53 amino acid peptide)	Calcium Current Activating Peptide	Benjamin 2020
Sodium-influx-stimulating peptide	P42579	SIS	SRTQSRFASYELMGTEGTECVTTKTISQICYQCATRHEDSFVQVYQECCKKEMGLREYCEEIYTELPIRSGLWQPNK	Sodium-influx-stimulating peptide	Smit 1993
APGWamide precursor	1811269A	APGWa	APGWa	APGWamide	Smit 1992
	AAB23979		SGSDYCETLKEVADEYILLSYKIEEQRAADCGGEPPNSQ	C-terminal anterior lobe peptide	
		N/A	QFYLRF	N/A	N/A
	P80178		PYDRISNSAFSDF	Lymna-DF-amide 1	
	P80179		PYDRISSSAFSDF	Lymna-DF-amide 2	
	P80180		PYDRISGSAFSDF	Lymna-DF-amide 3	
	P80181		PFDRISNSAFSDF	Lymna-DF-amide 4	
	P80182		PFDRISSSAFSDF	Lymna-DF-amide 5	
Basic proteinase inhibitor	Q7M4I1		SFVYGGCKG	Lymnaea tripsin Inhibitor	Nagle 2001
			HF(FH)FYGPYDVFQRDV	Egg laying peptide	Jiménez 2004
Pedal peptide preprohormone	Q7Z162		PFDSISGSHGLSGFA	Lymnaea pedal peptide	
Allograft inflammatory factor 1	Q2VA58		VKMMLGAKSSILKIILLFEGLGKAKEKPKGLPPKRDLSSLP	Allograft inflammatory factor 1	van Kesteren 2006
Granularin	Q6QPM8		EPCEHNGVTYNPGDAYHKDQCTTCYCGEDSEAFCIPLQCDWPQCEDGASPVYLEDSCCPGCP	Granularin	Benjamin 2020
			PSFHSWSa	Lymnaea leucokinin-like peptide	
			GFRANSASRVAHGYa	Lymnaea myoactive tetradecapeptide	
Ovipostatin	D2X5V4		EKDQTPSCSPDTFEANLYCTDGSVCGKYAVDWTQNVSVVQLKSFRLVFYINQIKGFRISNEEECNPVDGRSNQIPIRCIPPNAVIRLKGNAFGADFFSFDVVSPSPTVTWYPEKEHVPKILKIFIDGGRLFPGDFVFFPDLLKTDDLSLSLFDFPVTCPYFEGYDPE	Ovipostatin	
Schistosomin	P24471		DNYWCPQSGEAFECFESDPNAKFCLNSGKTSVVICSKCRKKYEFCRNGLKVSKRPDYDCGAGWESTPCTGDNSAVPAVF	Schistosomin	
Gonadotropin-releasing hormone/corazonin precursor	A0A6G7BMM7		QNYHFSNGWYAa	Gonadotropin-releasing hormone/corazonin	Fodor 2020

PECH 2026



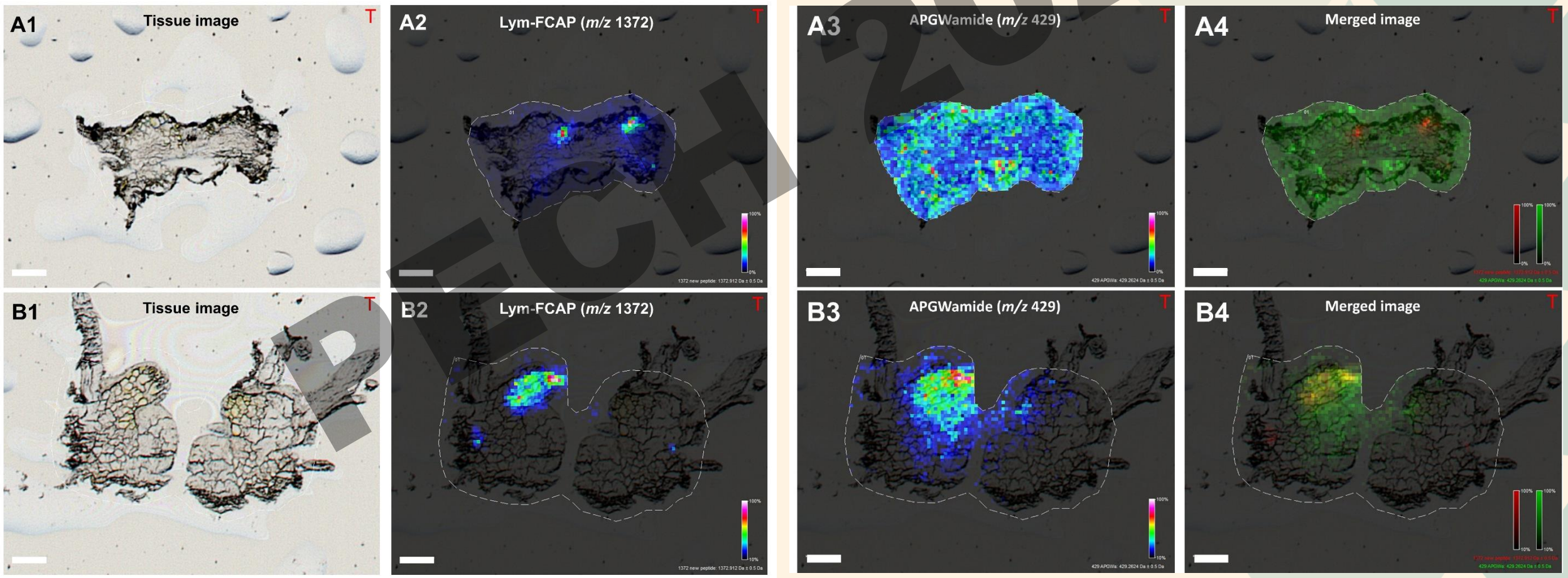
Neuropeptidek azonosítása a *Lymnaea* CNS-ben modern IMS (rapifleX MALDI-TOF/TOF) használatával

LymNARA (1372 m/z)



Az új *Lymnaea* peptid lokalizációja bukkális (A1-A2) és cerebrális (B1-B2) ganglionokban

A LymNARA és az APGWa (reprodukció) kolokalizációja a bukkális (A3-A4) és a cerebrális (B3-B4) ganglionokban



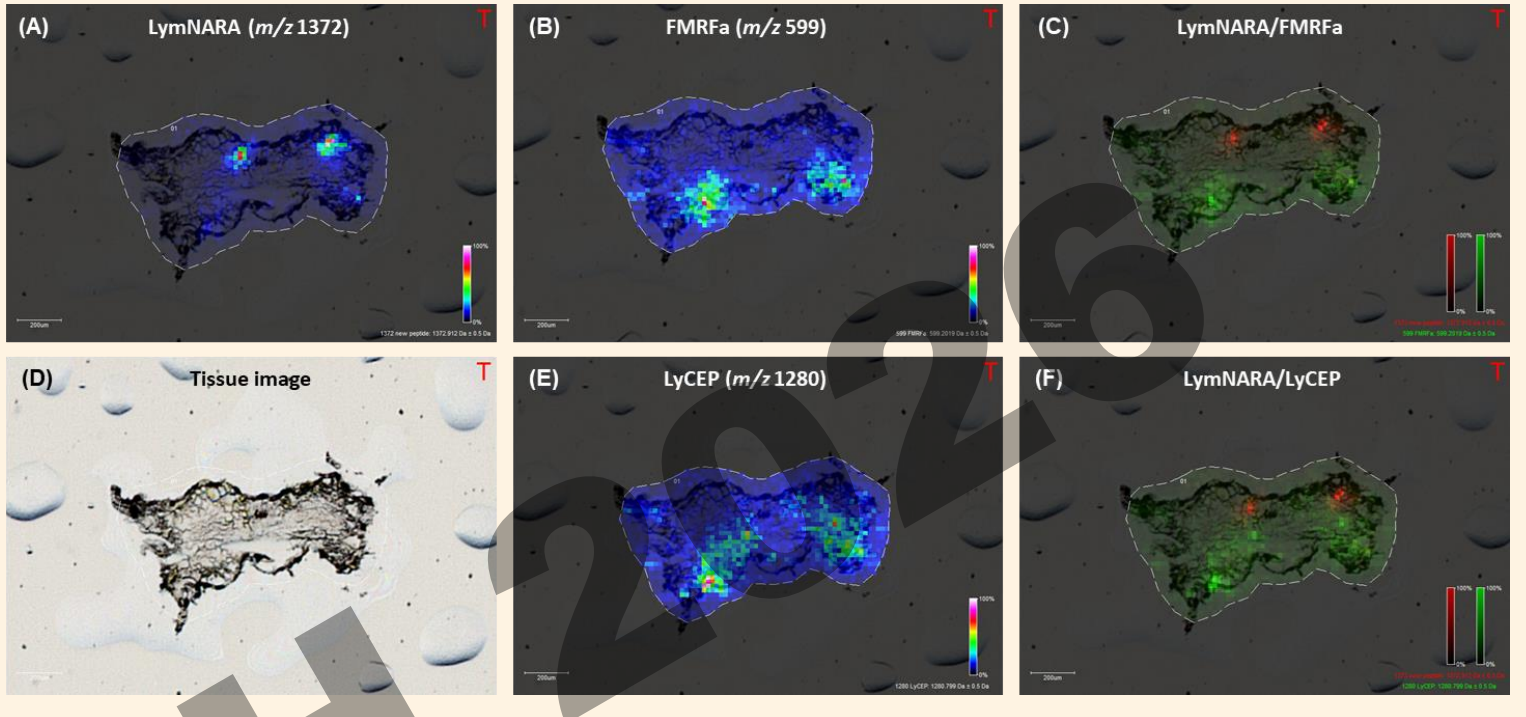
PTCH 2026

LymNARA (piros) – FMRFa (zöld)
(táplálkozás)

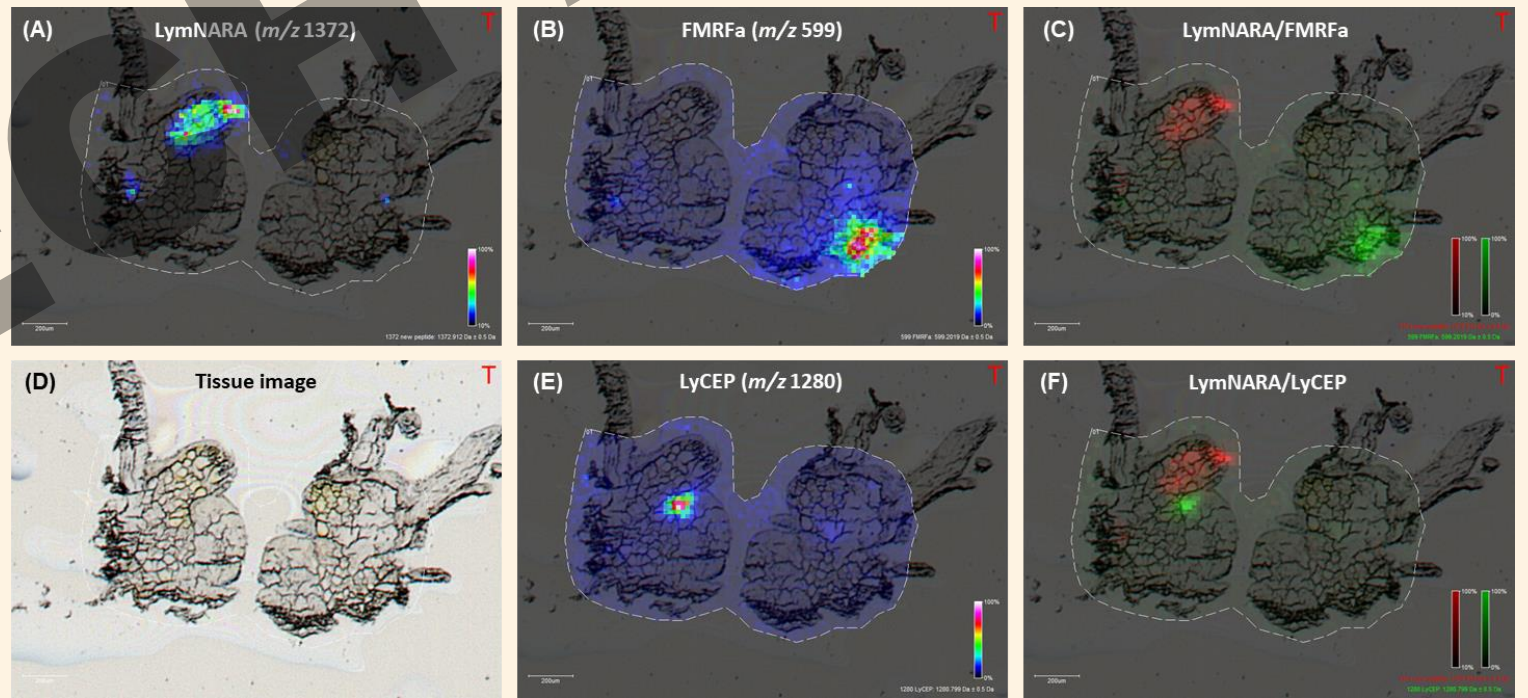
LymNARA (piros) – LyCEP (zöld)
(nőstény szerep)

LymNARA (piros) – FMRFa (zöld)

LymNARA (piros) – LyCEP (zöld)



Bukkális ganglion

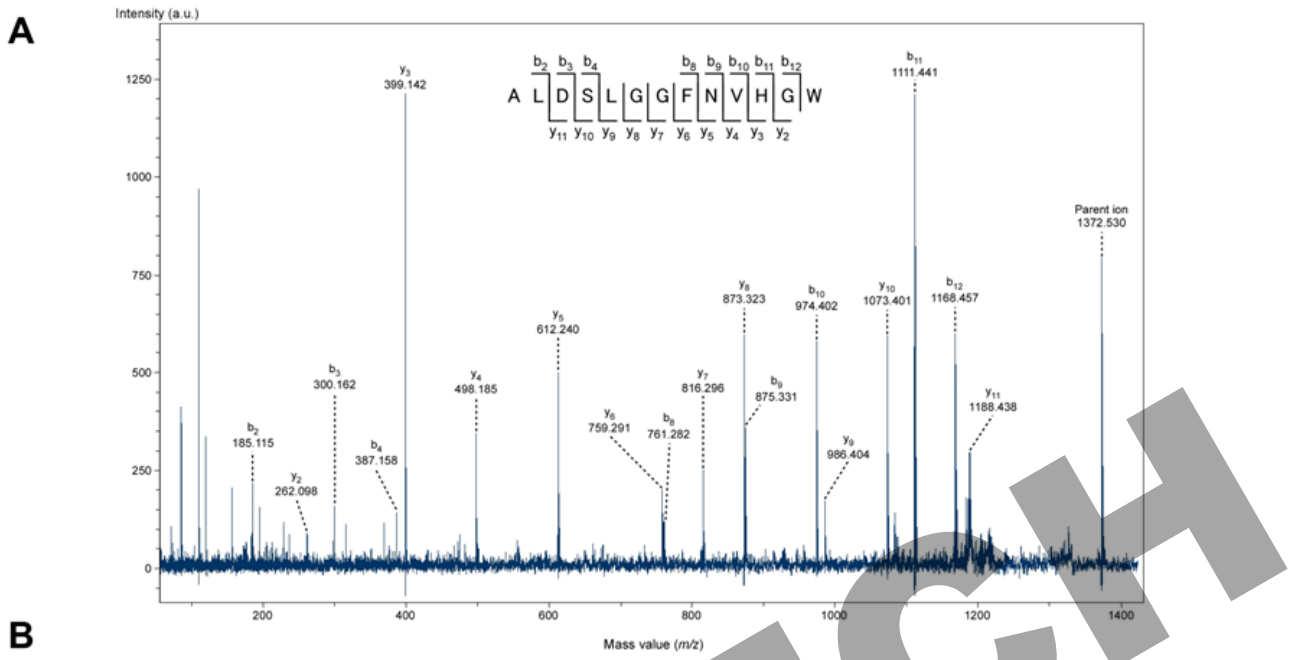


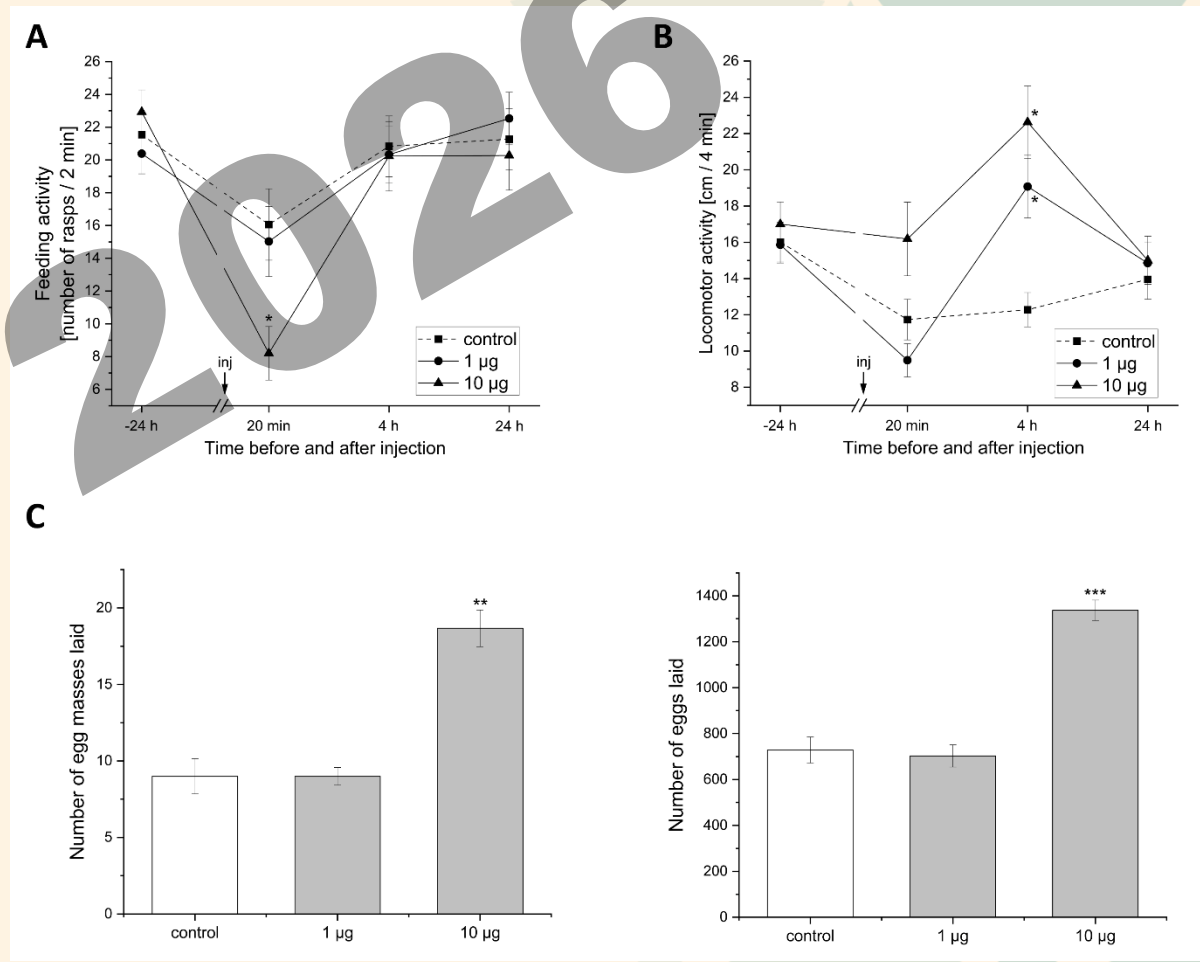
Cerebrális ganglion

PÉCH 2026

LymNARA peptide szekvencia azonosítás

Szintetikus LymNARA (1372 m/z, ALDSLGGFNVHGW) fiziológiai hatásai a viselkedési mintázatokban





PECH 2026

Osugi T, *Szántó A*, Svigruha R, Tacey TL, Bozsó Z, Tóth GK, Matsubara S, Satake H, Fodor I, **Pirger Z**. Discovery and pleiotropic effects of a "Feeding Circuit-Activating Peptide"-type neuropeptide in the mollusk *Lymnaea stagnalis*. Gen Comp Endocrinol, 2026:114925

4) ízeltlábúak / rovarok (*Insecta*): szigorú **neuroendokrin kontroll**, központosított vezérlés: a neuropeptidek már nemcsak lokális modulátorként, hanem valódi neurohormonként, a vérnyirokba (hemolimfa) ürülve távoli szervekre is hatnak. Mintegy 50 peptidcsalád ismert, ezeknek funkciója van az egyedfejlődés, a metabolikus és stresszválaszok, a táplálékkeresés, az éhség és az energia-homeosztázis szabályozásában.

Peptidcsalád	Rövidítés	Fő élettani funkció
Prothoracicotrop hormon	PTTH	Serkenti az ekdizon (vedlési hormon) termelődését; a metamorfózis főindítója.
Eklozós hormon	EH	A bábból való kikelést (eclosion) és a kifejlett egyed kibújási viselkedését vezérli.
Bursikon	-	A vedlés utáni új kutikula megkeményedését és színeződését irányítja.
Adipokinetikus hormon	AKH	Mobilizálja a zsírokat és szénhidrátokat a repülőizmok számára (hasonló a gerincesek glükagonjához).
Inzulinszerű peptidek	ILP	Szabályozzák a növekedést, a metabolizmust, a sejtek tápanyagfelvételét és az élettartamot.
Allatosztatinok	AS	Szabályozzák a juvenilis hormon termelődését és gátlását; befolyásolják a fejlődést.
Diuretikus / Antidiuretikus hormonok	DH/ADH	Szabályozzák a vízháztartást, az ionegyensúlyt és a Malpighi-edények (kiválasztó szervek) működését.
Proktolin	-	Fokozza a zsigeri izmok (pl. bélcsatorna, szív) ritmikus összehúzódásait; neuromodulátor.
Tachykinin-szerű peptidek	TRP	Szabályozzák a mozgást, a látási folyamatokat, az alvást és a stresszválaszokat.

PÉCH 2026

A neuropeptidek funkciója a gerinctelen szervezetekben az evolúció során a "helyi izomrángatástól" (csalánozók) eljutott a "komplex magatartás- és fejlődésbiológiai programokig" (rovarok).

Neuropeptidek a gerincesekben

A neuropeptidek a gerincesek idegrendszerének legváltozatosabb hírvivő molekulái, amelyek neurotranszmitterként, neuromodulátorként, vagy neurohormonként szabályozzák a viselkedést, a homeosztázist és az élettani folyamatokat, hasonlóan a gerinctelenekhez. A klasszikus kismolekulájú transzmitterekkel (pl. DA, 5HT) ellentétben hosszabb láncú aminosavakból állnak és **specifikus G-fehérje-kapcsolt receptorokon** keresztül fejtik ki hatásukat.

Neuropeptid-családok	Főbb előfordulás	Elsődleges funkciók
Opioid peptidek (endorfinok, enkefalinok)	KIR, gerincvelő hátsó szarva	Fájdalomcsillapítás, jutalmazási folyamatok, stresszválasz szabályozása
Hypothalamicus neurohormonok (Oxytocin, Vazopresszin / Vasotocin)	Hypothalamus (paraventricularis és supraopticus magvak)	Társas kötődés, anyai viselkedés, víz- és ionháztartás szabályozása (vazotocin madaraknál/halaknál)
Hypophysiotrop hormonok (CRH, TRH, GnRH, GHRH, Szomatosztatin)	Hypothalamus eminencia mediana területe	A hipofízis (agyalapi mirigy) elülső lebenyének hormonelválasztását serkentik, vagy gátolják
Tachykininek (P-anyag / Substance P, Neurokinin A és B)	Gerincvelő, amygdala, bélrendszer (ENS)	Fájdalominger-továbbítás, gyulladásos folyamatok (neurogén gyulladás), simaizom-összehúzódás
Bél-agy peptidek (CCK - kolecisztokinin, VIP, Neuropeptid Y / NPY)	Agykéreg, hypothalamus, gyomor-bél traktus	CCK/VIP: jóllakottságérzet, cirkadián ritmus. NPY: az egyik legerősebb étvágyserkentő (orexigén) anyag.
Hypocretinek / Orexinek (Orexin A és B)	Lateralis hypothalamus	Az alvás-ébrenlét ciklus stabilizálása, az energiaháztartás és az éberség fenntartása.

PECH 2026

Gerinctelen és gerinces neuropeptidek – amikor más a név, de a molekula ugyanaz (konzervált szerkezet)

A közvetlen rokonság (ortológia) számos kulcsfontosságú neuropeptid-családnál bizonyított:

Gerinctelen peptid	Gerinces peptid	Közös élettani funkciók
Neuropeptid F (NPF)	Neuropeptid Y (NPY)	Táplálkozás, éhségérzet, stressz
Allasztatinok (AST)	Somatostatin (SST)	Hormonszintézis gátlása, metabolizmus
Szulfakinin (SK)	Kolecisztokinin (CCK)	Teltségérzet, bélmozgás szabályozása
Diuretikus hormon (CRF-szerű)	Kortikotrop-releasing faktor (CRF)	Folyadékháztartás / Stresszválasz

gerinctelenekben (puhatestű): conopresszin → gerincesekben: oxitocin/(vasotocin - halak, kétéltűek) vazopressszin

só- és vízháztartás, reprodukció → társas kötődés, utódgondozás, só- és vízháztartás

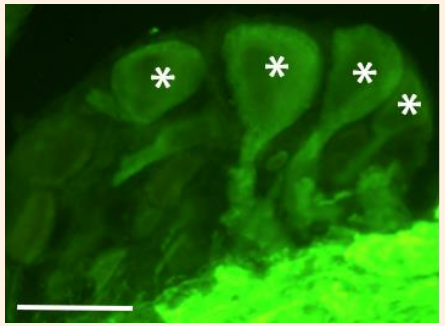
A molekula szerkezete **alig változott**, de a funkciója a fizikai túléléstől (vízháztartás, reprodukció) a komplex érzelmi kötődésig (utódgondozás) fejlődött az evolúció során. Nem a molekulák szerkezete lett új, hanem az **idegrendszer komplexitása** tette lehetővé, hogy a régi peptidek merőben új, magasabb rendű viselkedési és kognitív mintázatokat vezéreljenek.

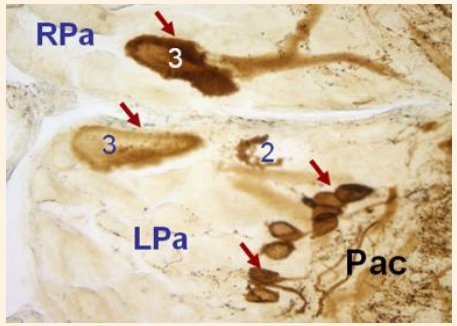
A fejlődés a diffúz hálózattól (csalánozók – a peptidek helyileg, diffúzióval terjednek) a központosított szállításon át (puhatestűek, rovarok – a peptidek a vérnyirokba ürülnek és távolabbi szervekere hatnak modulátorként, vagy hormonként) egészen a hormonális autópályáig jut (gerincesek – kialakul a hipotalamusz-hipofízis rendszer és a vér-agy gát, így a peptidek az agyban precíz neuromodulátorok, míg a periférián a véráram útján klasszikus hormonok).

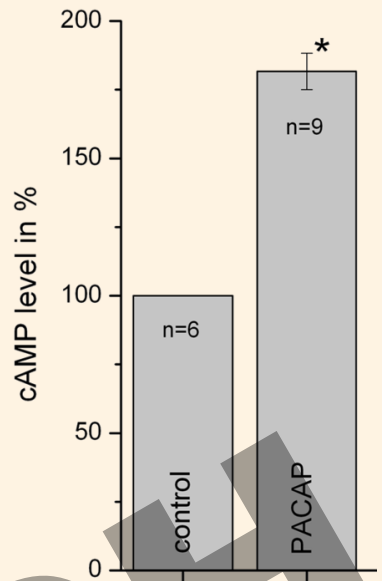
PÉCH 2026

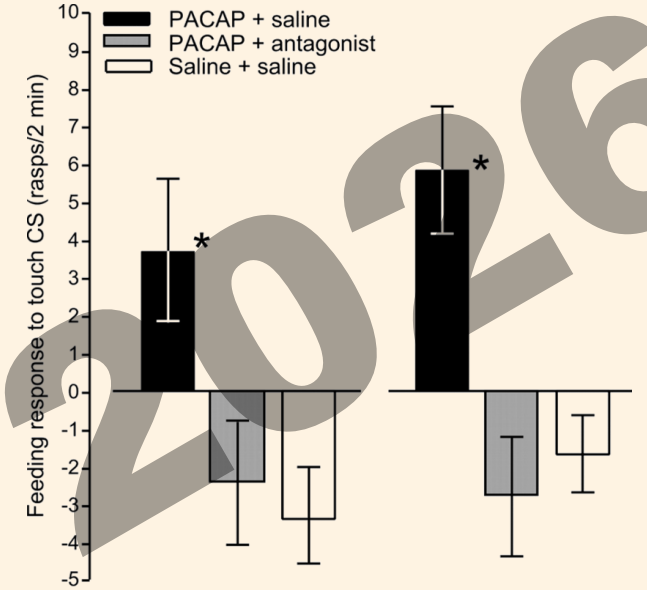
Nem mind arany, ami fénylik – PACAP sztori röviden

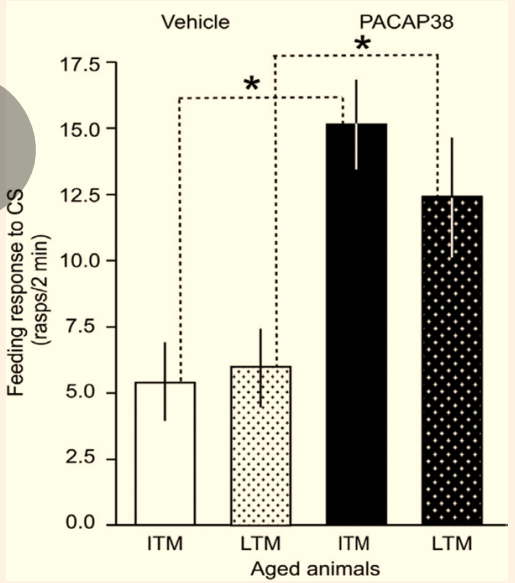
- 2007-ben mutattuk ki a csigában először – IHC, PACAP27; PACAP38 + PAC1; VPAC receptorok

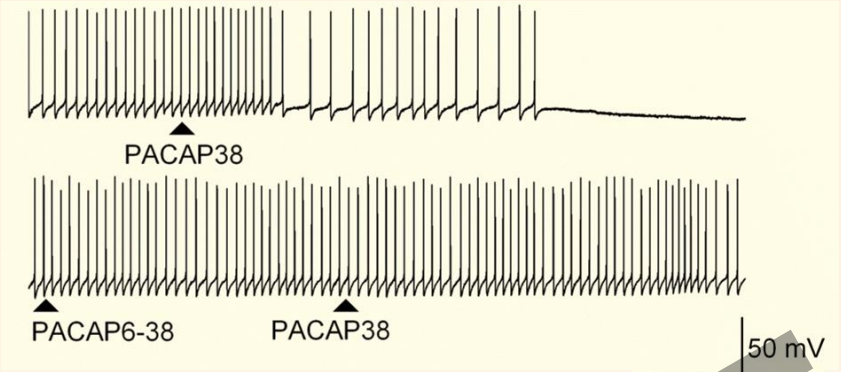


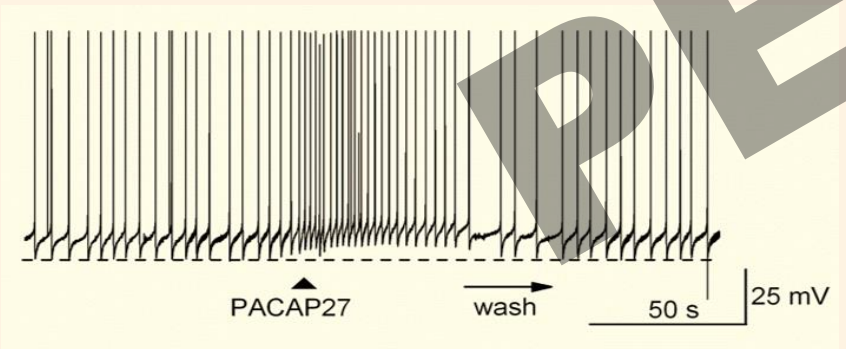


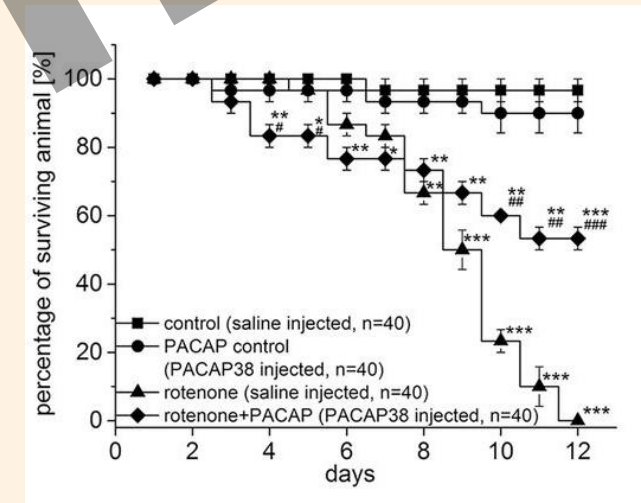


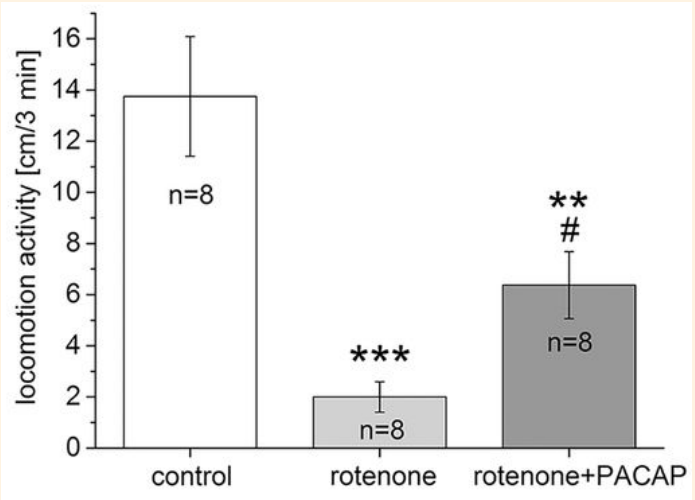






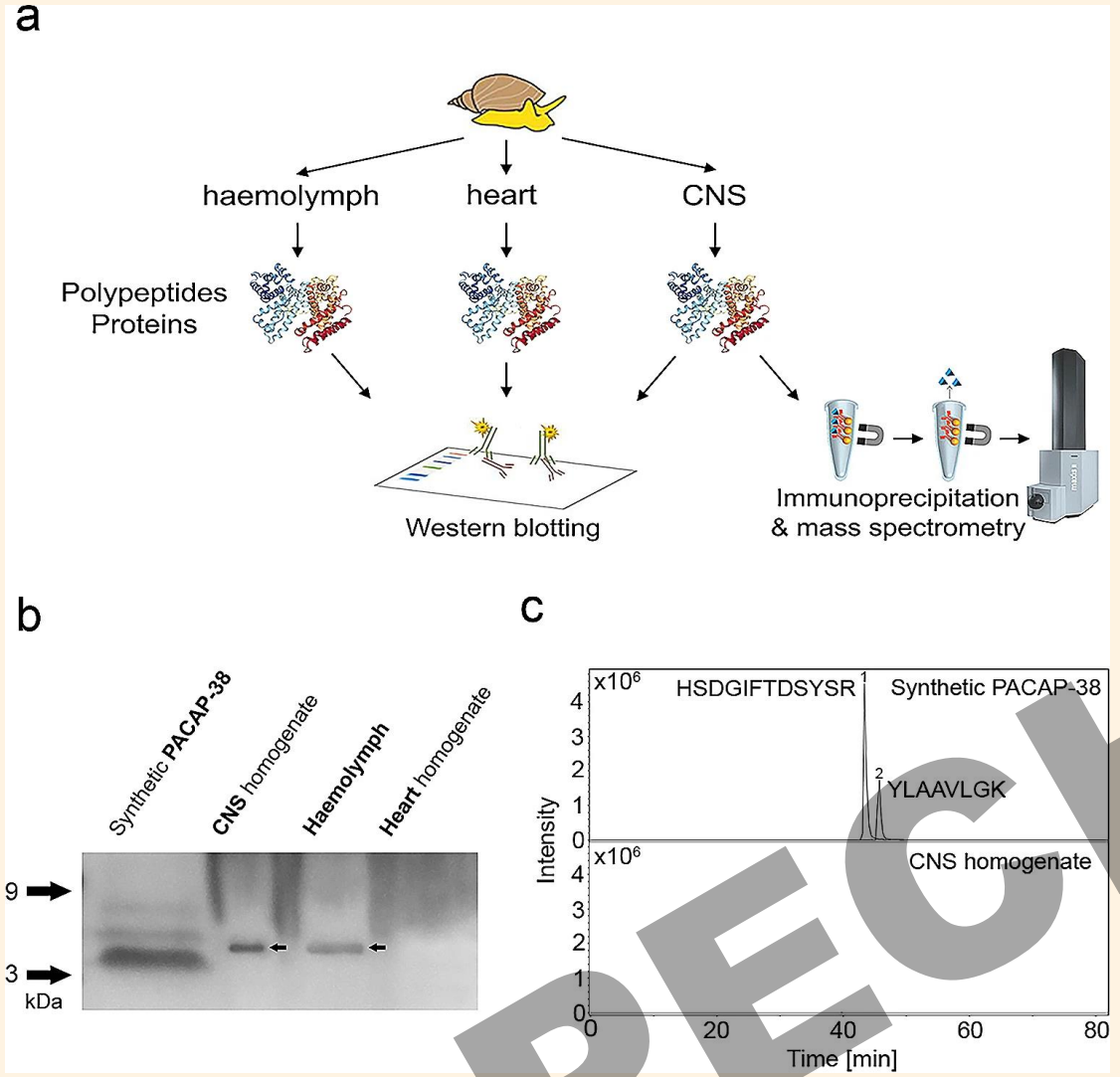


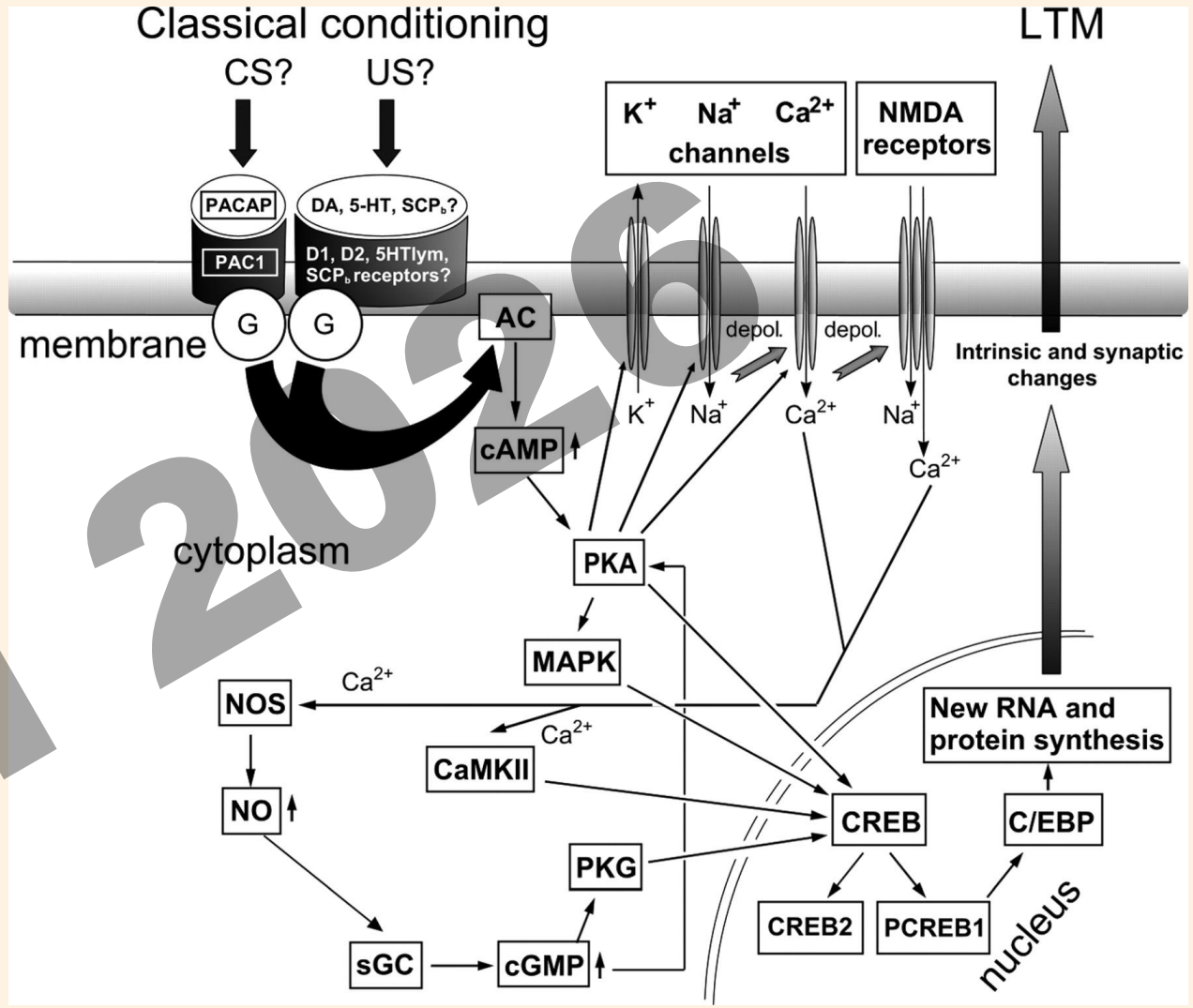




PÉCH 2026

Hernádi L, Pirger Z et al., *Neuroscience*, 2008; Pirger Z et al., *J. Neurosci*. 2010; Pirger Z et al., *J. Mol. Neurosci*., 2010; Kiss T and Pirger Z, *Protein and Peptide Letters*, 2011; Pirger Z et al., *J. Gerontology* 2014; Maasz G et al., *Dis Model Mech,* 2017; Pirger Z et al., *J Comp Physiol A.* 2024



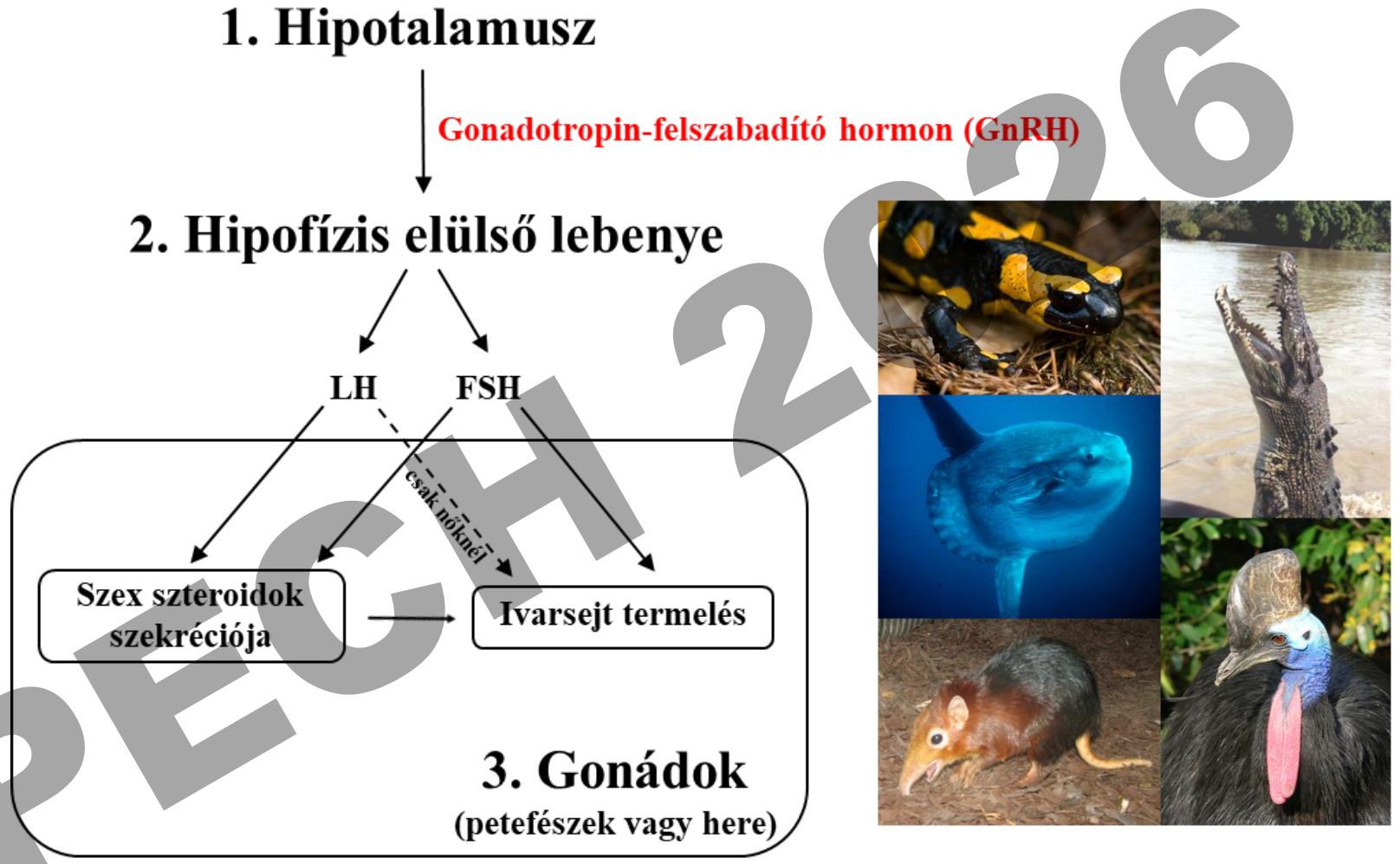


PECH 2026

- immunprecipitáció + MS nem talál PACAP-ot a CNS-ben
- transzkriptomikai adatok megerősítették a PACAP hiányát
- false pozitív IHC + WB eredmények
- fiziológiai hatások a **G-protein kapcsolt receptoron** keresztül

Farmakológiai hatás nem pedig endogén válasz

A gerinces reprodukció (neuro)endokrin szabályozása



PECH 2026

Megtalálható-e a puhatestűekben egy ezzel ekvivalens (neuro)endokrin rendszer?

A gerinces és puhatestű endokrin rendszerek hasonlóak?

1955-től sajnos egészen napjainkig



Néhány pro érv:

A **gerinces GnRH funkcionális homológja** megtalálható a puhatestűekben.

A gerinces **szex szteroidok szintézisében részt vevő enzimek homológjai** kimutathatók a puhatestűek szöveteiben a gerinces fehérjék ellen termelt antitestekkel.

A gerinces szex szteroidok képesek **megváltoztatni a puhatestűek fiziológiás folyamatait** (pl. táplálkozás, reprodukció).

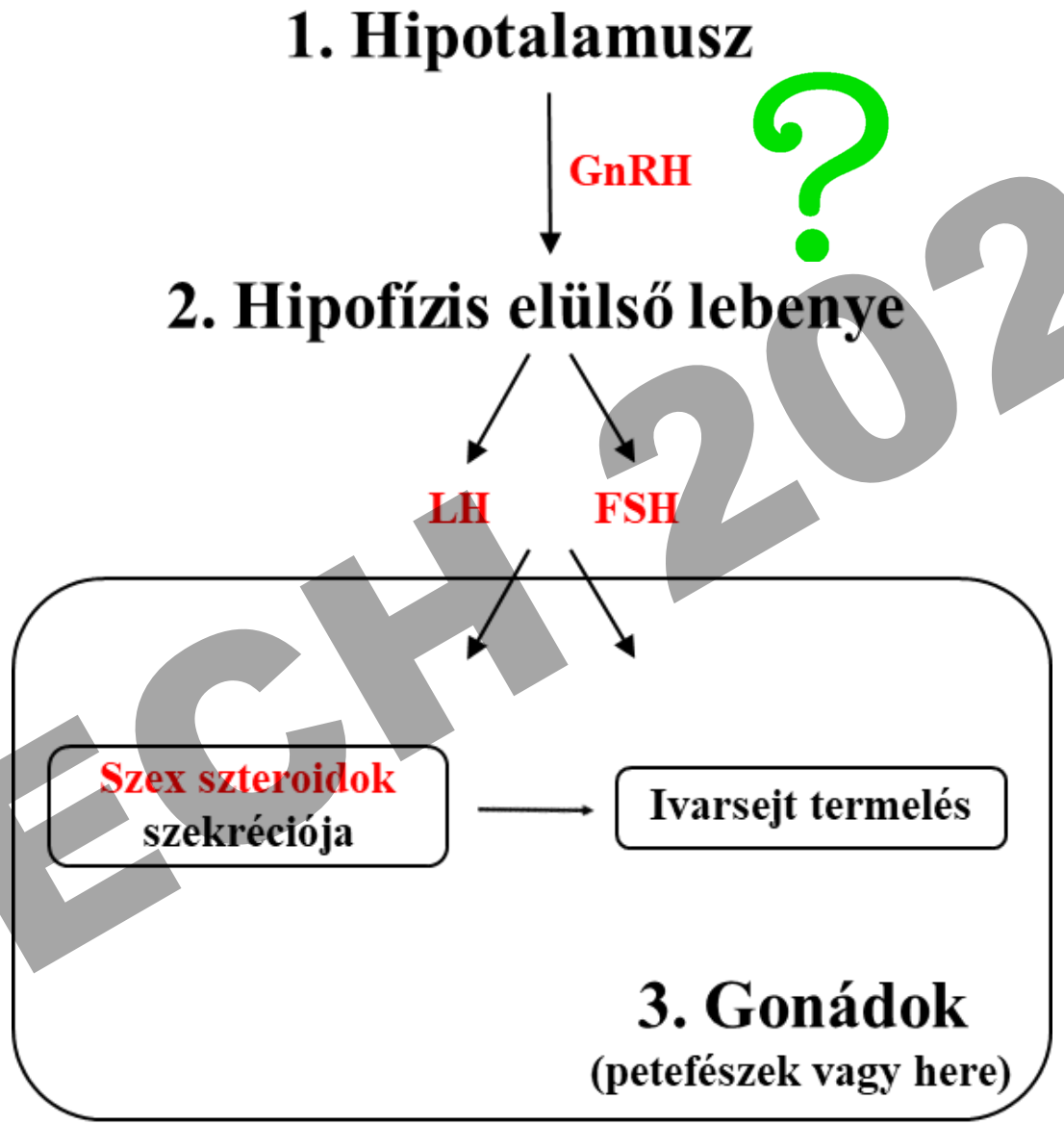
PECH 2026

2010-től kezdve

A kritikai értékelések egyre inkább megkérdőjelezték a korábbi publikációkban közölt adatokat, valamint az adatok interpretációját.

HOZZÁJÁRULNI A REPRODUKCIÓT IRÁNYÍTÓ NEUROENDOKRIN RENDSZER EVOLÚCIÓJÁNAK MEGÉRTÉSÉHEZ

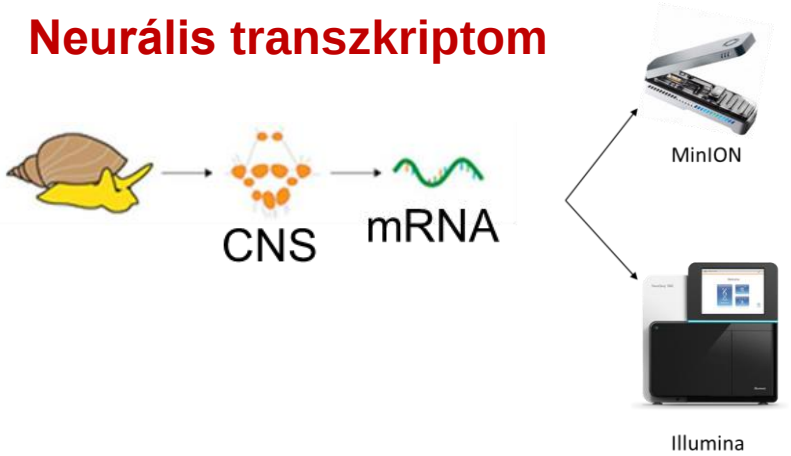



1. Hipotalamusz
GnRH
?
2. Hipofízis elülső lebenye
LH
FSH
Szex szteroidok
szekréciója
Ivarsejt termelés
3. Gonádok
(petefészek vagy here)

PECH 2026

A Lym-GnRH peptid azonosítása

Neurális transzkriptom



Q N Y H F S N G W Y A

CAAAACTACCACTTCAGCAACGGCTGGTACGCC

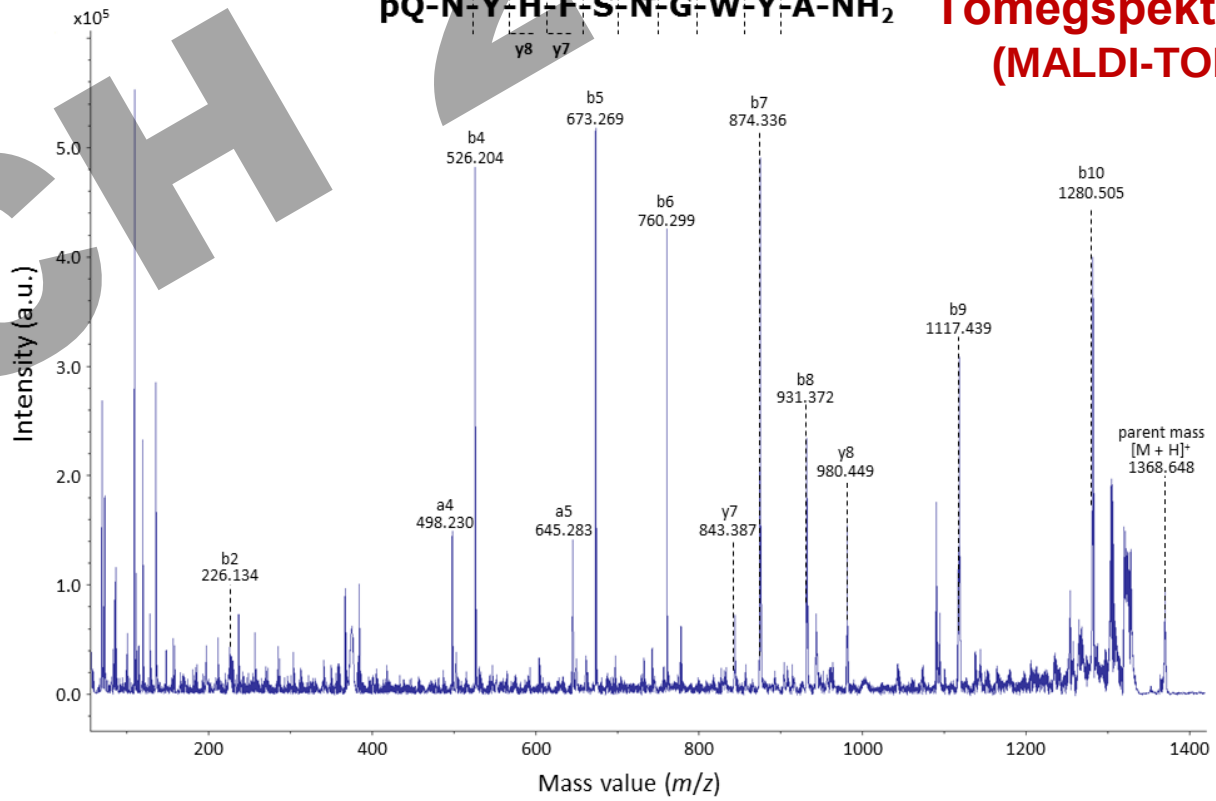
PECH 2026

pQ-N-Y-H-F-S-N-G-W-Y-A-NH_2

b2 b4 b5 b6 b7 b8 b9 b10

y8 y7

Tömegspektrometria (MALDI-TOF/TOF)



Fodor et al. 2020. *Gen Comp End* 299:113621
Fodor et al. 2021. *Sci Rep* 11:10028

A GnRH neuropeptid szupercsalád filogenetikai elemzése



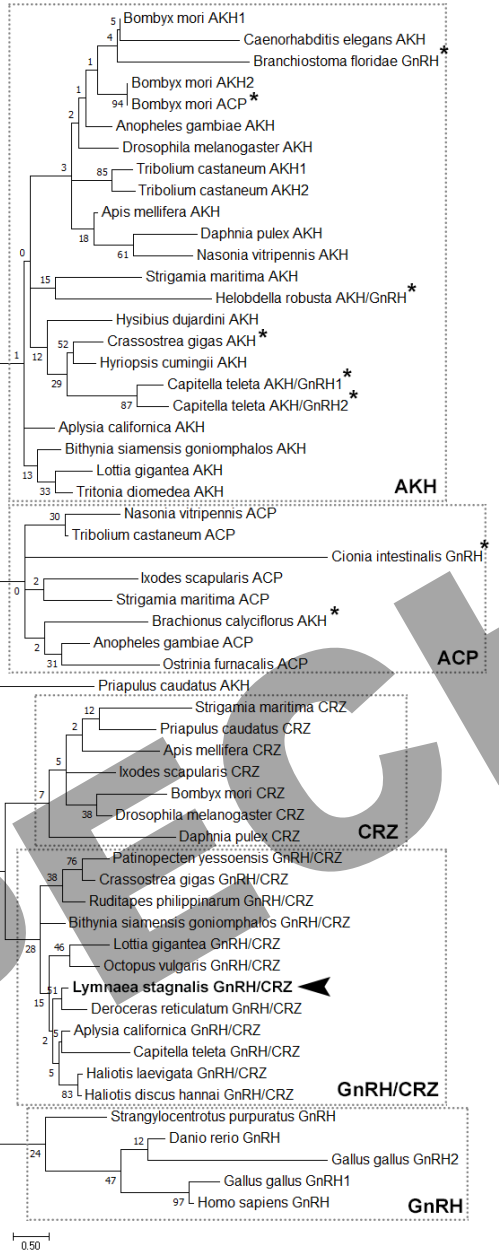
Gerinces GnRH



Ízeltlábú CRZ
Ízeltlábú AKH
Ízeltlábú ACP



Puhatestű GnRH
Puhatestű AKH



Az elkészített filogenetikai fa jól korrelál korábbi tanulmányok eredményeivel (Hauser and Grimmelikhuijzen, 2014; Plachetzki et al., 2016; Tsai, 2018) és megerősíti azt a nézetet, hogy **az eredetileg puhatestű GnRH-nak nevezett neuropeptidek nem a gerinces GnRH peptidcsaláddal, hanem a rovarok corazonin (CRZ) peptid családjával vannak szorosabb evolúciós rokonságban.**

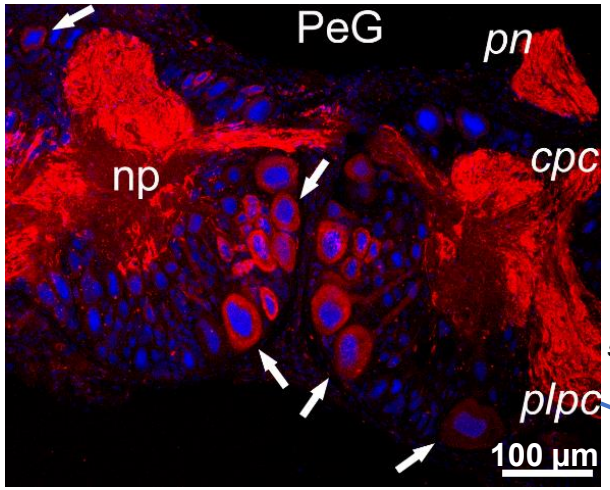
PECH 2026

Fodor et al. 2020. *Gen Comp End* 299:113621

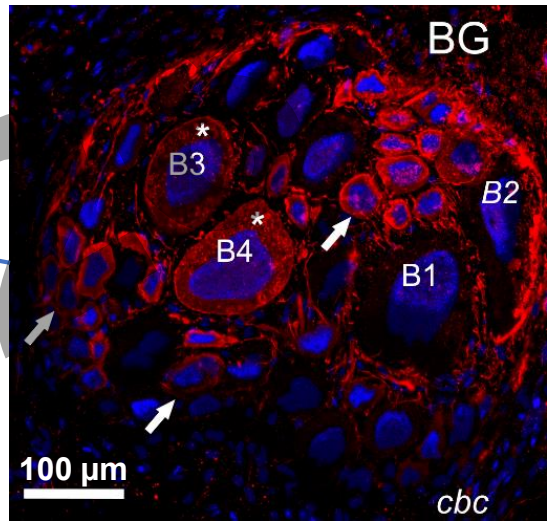
ly-GnRH/CRZ peptid a központi idegrendszerben

Piros körök: ly-GnRH/CRZ-immunpozitív idegsejtek

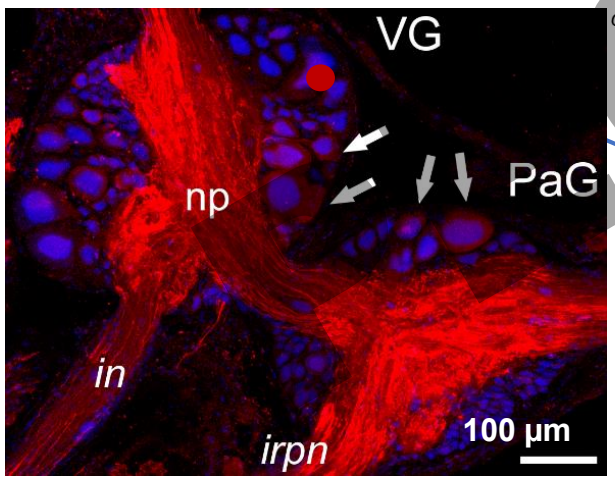
Antigén: CNYHFSNGWYA-amid



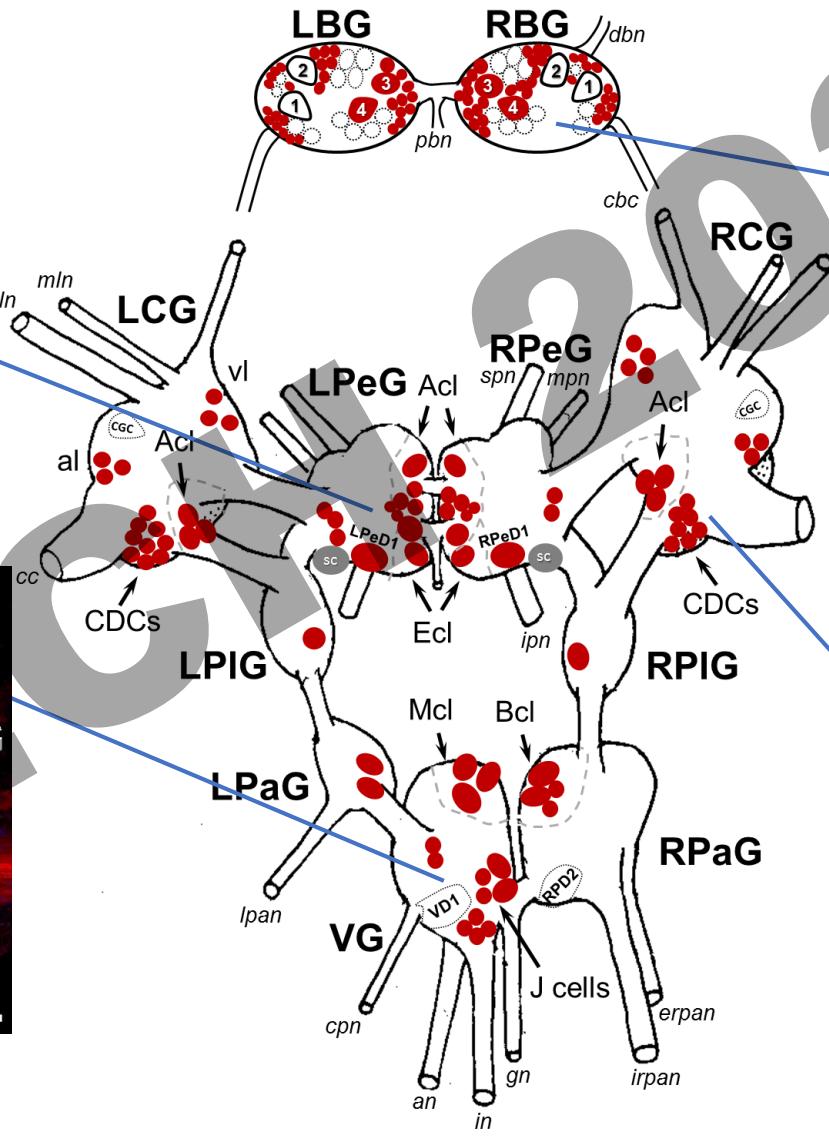
Mozgás

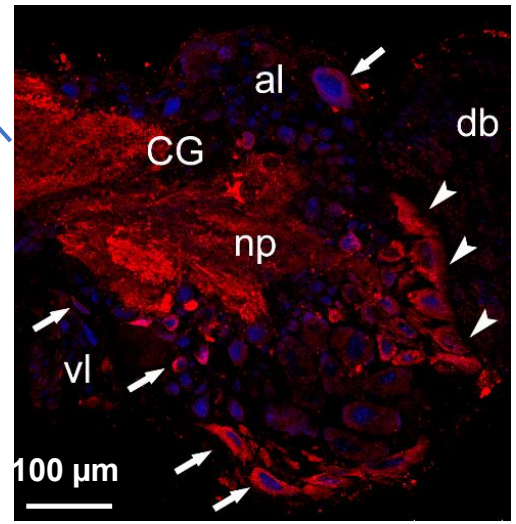


Táplálkozás



Szív szabályozás





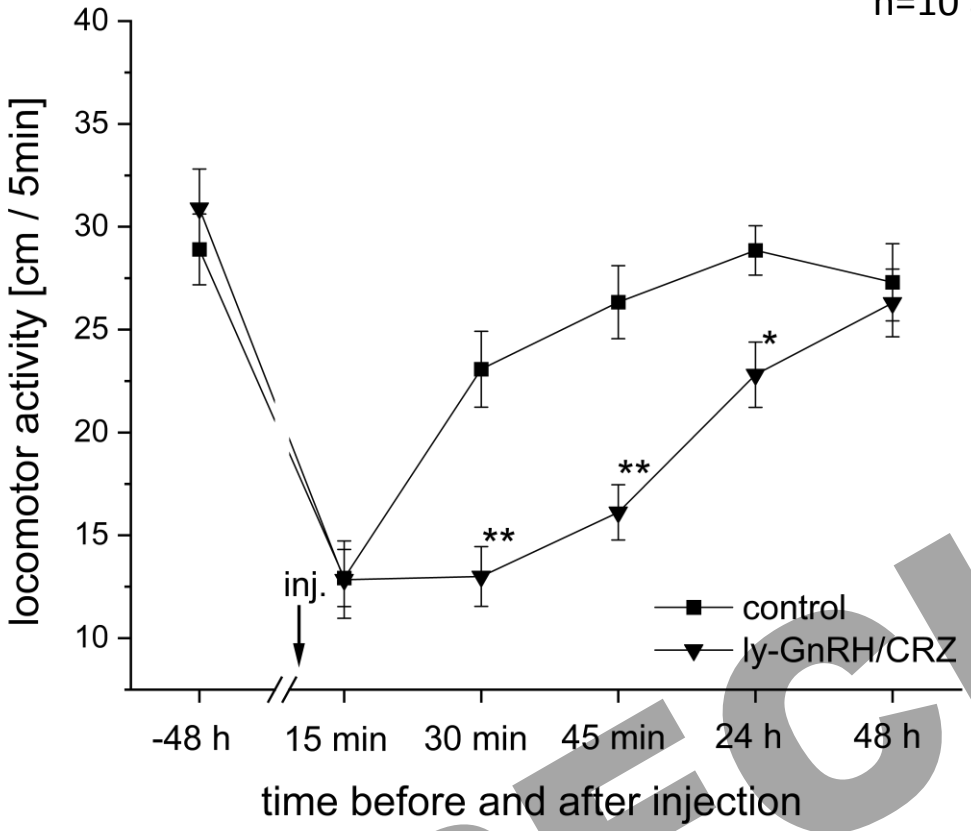
Reprodukció

ACH202

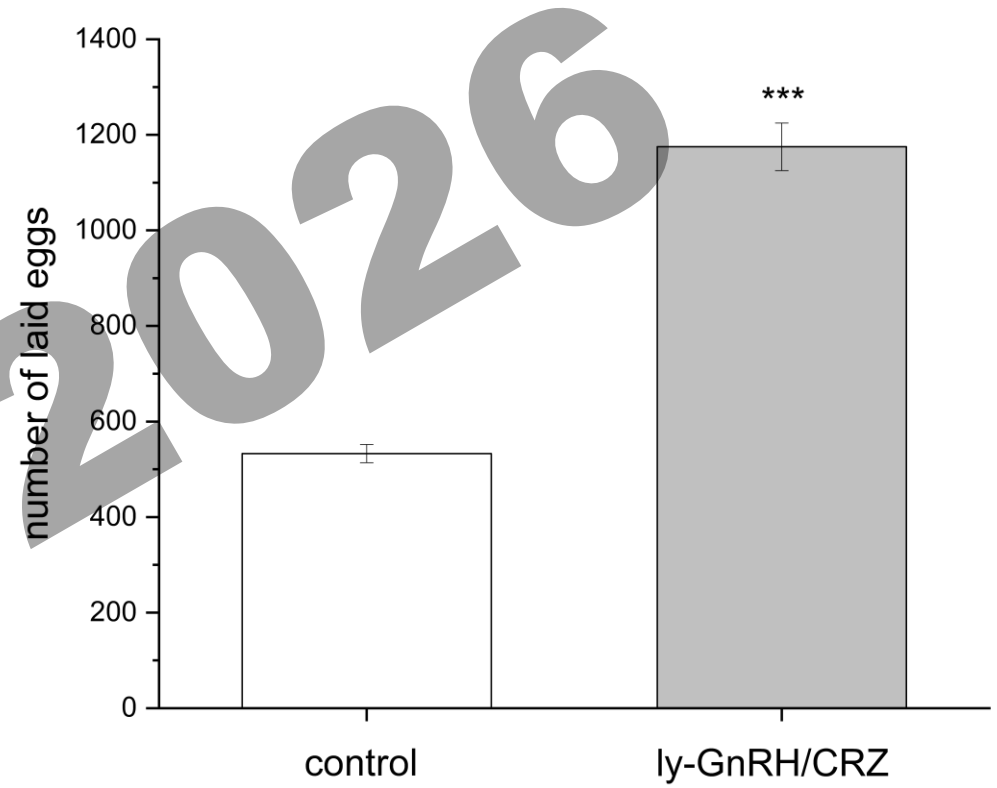
Fodor et al. 2020. *Gen Comp End* 299:113621

A Lym-GnRH peptid szerepe a viselkedési mintázatokban

n=10 animals/group/replicates



szignifikánsan csökkent mozgási aktivitás



szignifikánsan megnőtt peterakás

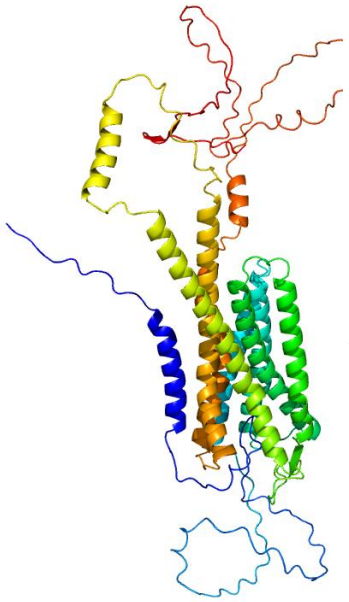
PECH 2026

A peptid – a rovar CRZ peptidekhez hasonlóan – több viselkedési mintázat szabályozását is végzi.

Fodor et al. 2021. *Sci Rep* 11:10028

A Lym-GnRH receptor azonosítása

MDGSASFFPPRPTAFGASILSFQEAVTIIVTTIVTPTGRYDDSVDILKRGIFDSTHVNGVMY
NISHNGAGALDDYSTVTAHAAAVDNFSSFVGTTDFLNVSDSNSTFPVAPTFTSASLTKAVVF
GVMFVISFIGNTATLIQMRRLRRRKSTINTLIVNLALADLLVSFFCIAGESVWAATVQWLAG
NFMCKLFKYMQVFALYLSTYITVAISLDRCVAILDPMRRNGAAQRVRVMISFAWIFSALFSI
PQSIVFSALRGPFKEDFYQCVTFGSYDSAWQPQMYAIASLMLMFVLPLAVIGTAYGLIFTTI
SRKSKEHSVMDSIQMPATKSWVTRWVNYKYYFCMAMSRTPMSRRASIMTTCSSEPSRGPVRS
HLLRKAKRKSLRMSFVIVLASILCWTPYYIIFIFTTFLNTVIDPQIFNCFAIFGLSNSLLNP
IIYGAFQLCKVQFYTPSSWRRNAWRVTSPKQQSSNPSHNPRSDFPADTPASSSMSRDSRNRL
LANNCQCDVCHYEAKEQKVHLPLFDRKRSHAESGRCWNFTHKHFADGHVKDCLCFHSY



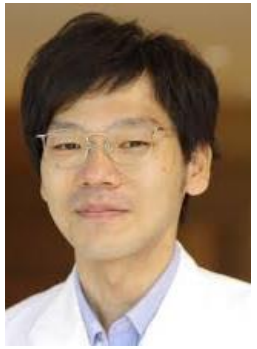
Sárga: Transzmembrán domének
Grey color: GPCR motivum
Világoskék: PKA foszforilációs helyek
Sötétkék: PKC foszforilációs helyek





Suntory Foundation for Life Sciences





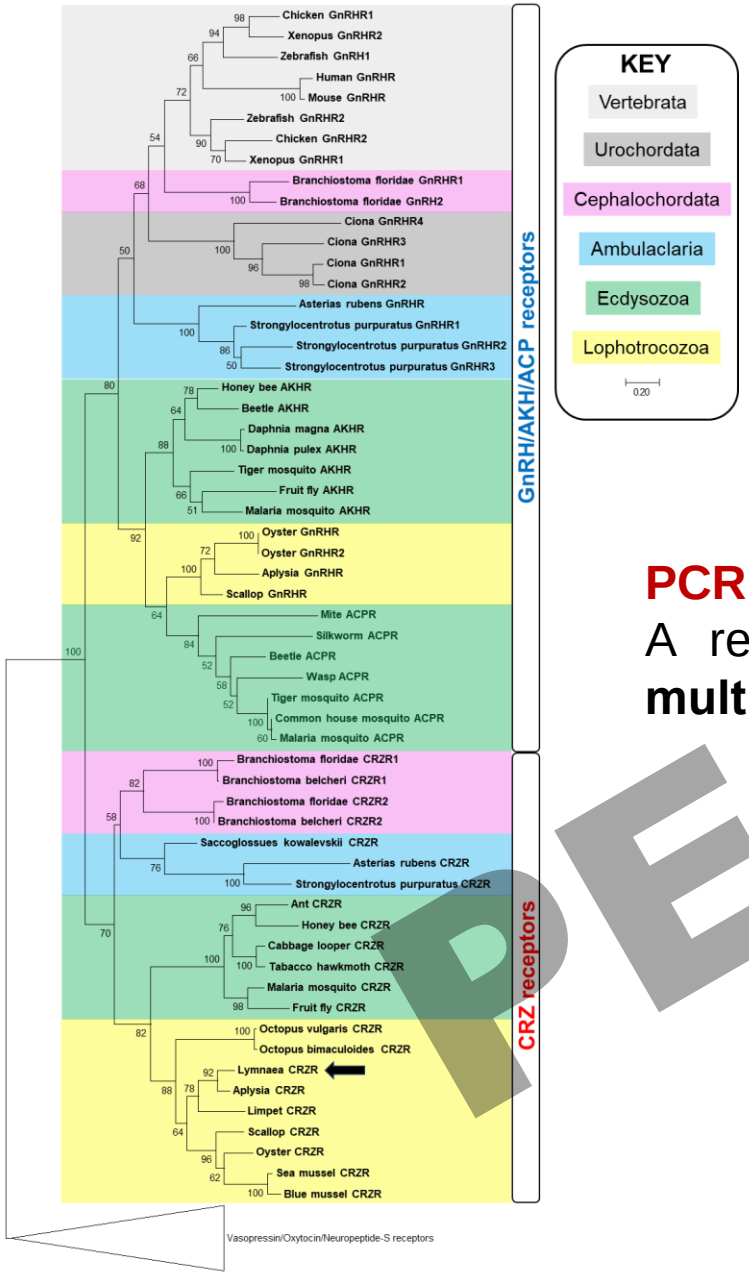


Prof. Honoo Satake
Dr. Shin Matsubara
Dr. Tomohiro Osugi

PECH 2026

Fodor et al. 2024. *Gen Comp End* 357:114594

A GnRH and CRZ receptorok filogenetikai elemzése



Fodor et al. 2024. *Gen Comp End* 357:114594

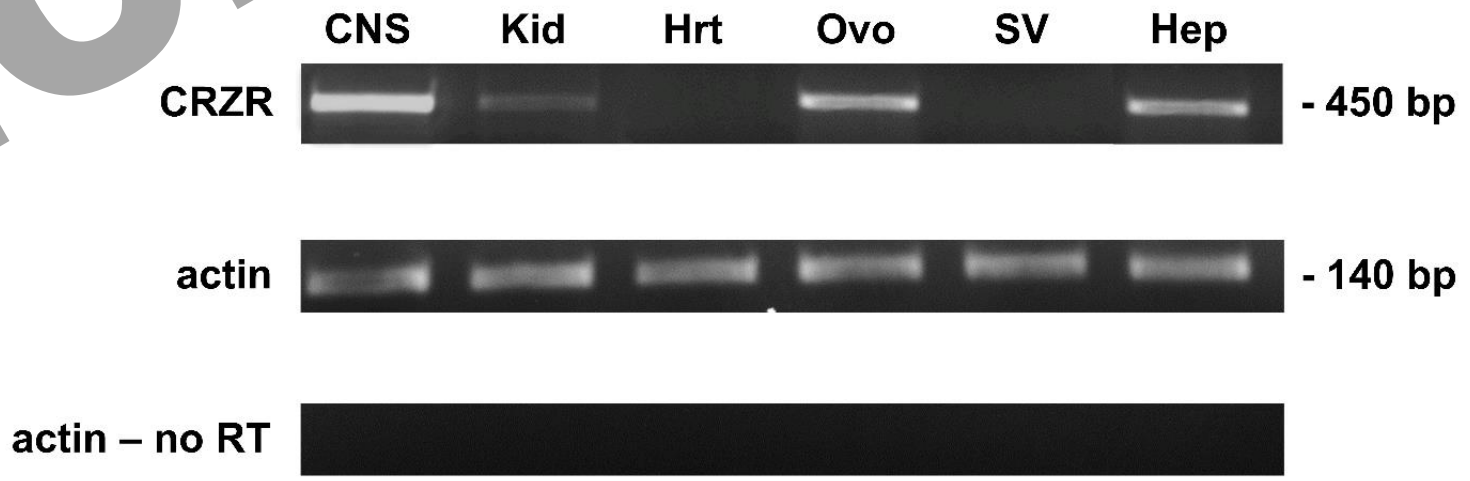
Filogenetikai elemzés

- nem GnRH receptorok hanem **CRZ receptorok**

- Az **ősi szignálrendszer** egy GnRH/CRZ rendszer volt és később ez duplikálódott → GnRH **és** CRZ szignálrendszerek

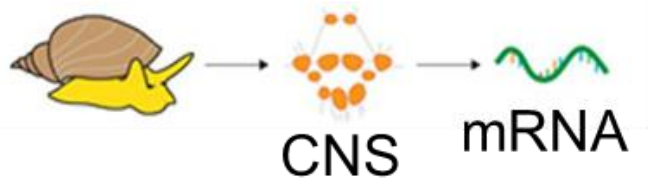
PCR

A receptor expressziójának szöveti eloszlása arra utal, hogy a **neuropeptid multifunkcionális**

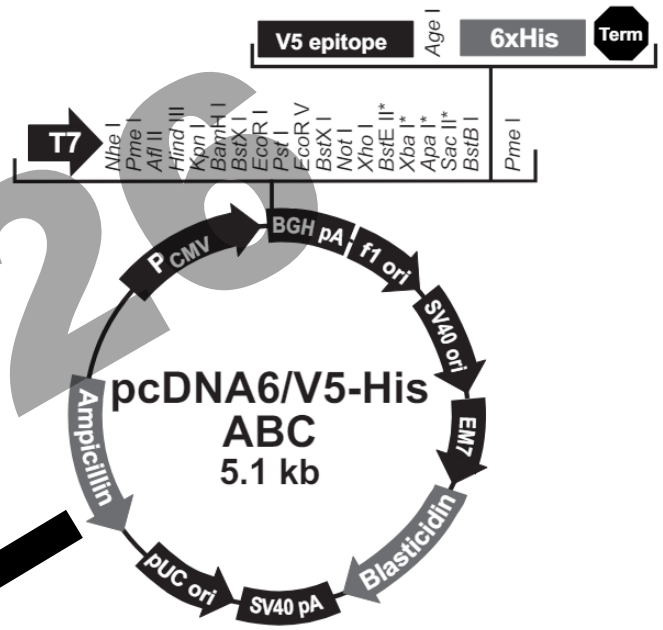


PECH 2026

A Lym-GnRH receptor klónozása



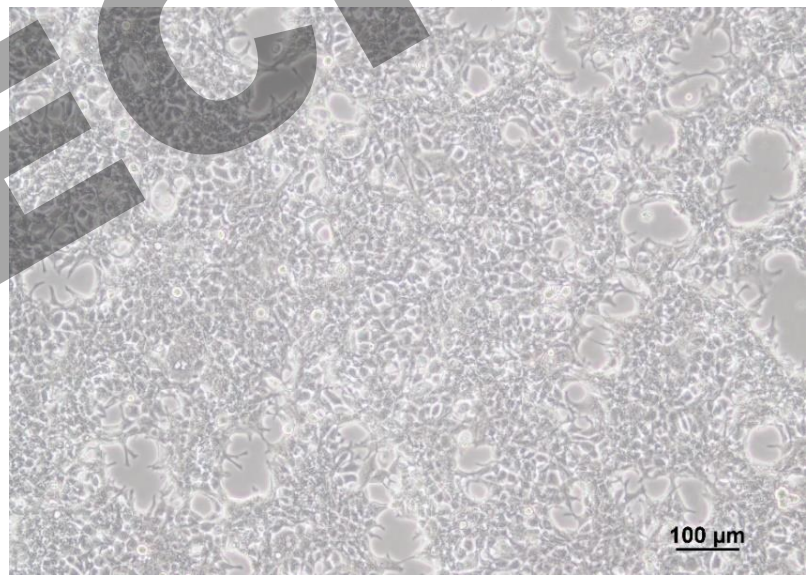
Amplifikálás
Klónozás



Immunjelölés
Ligand-receptor kötés vizsgálat

Transzfekció

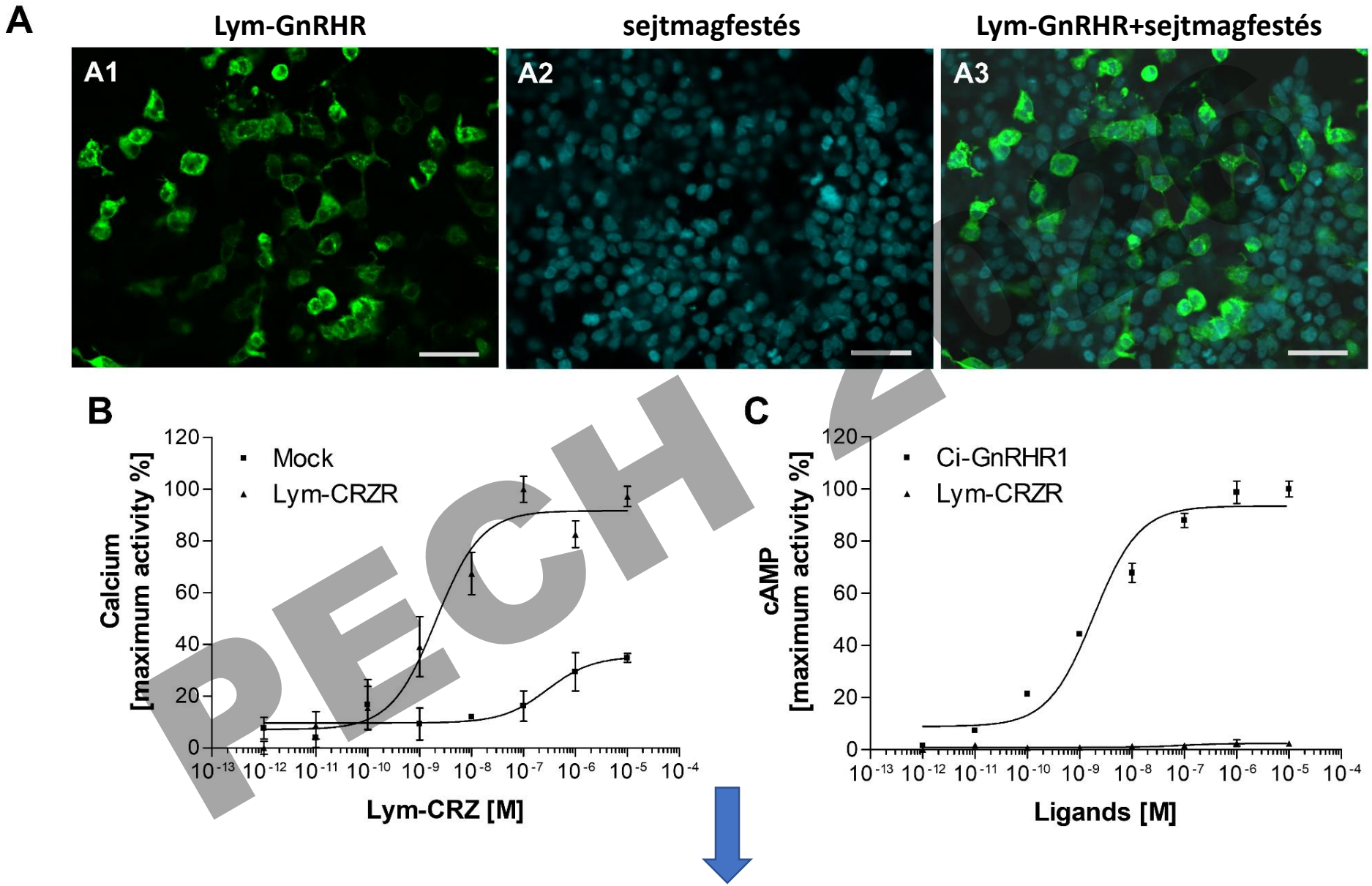
Humán Embrionális Vesesejtek (HEK)



PECH 2026

Fodor et al. 2024. *Gen Comp End* 357:114594

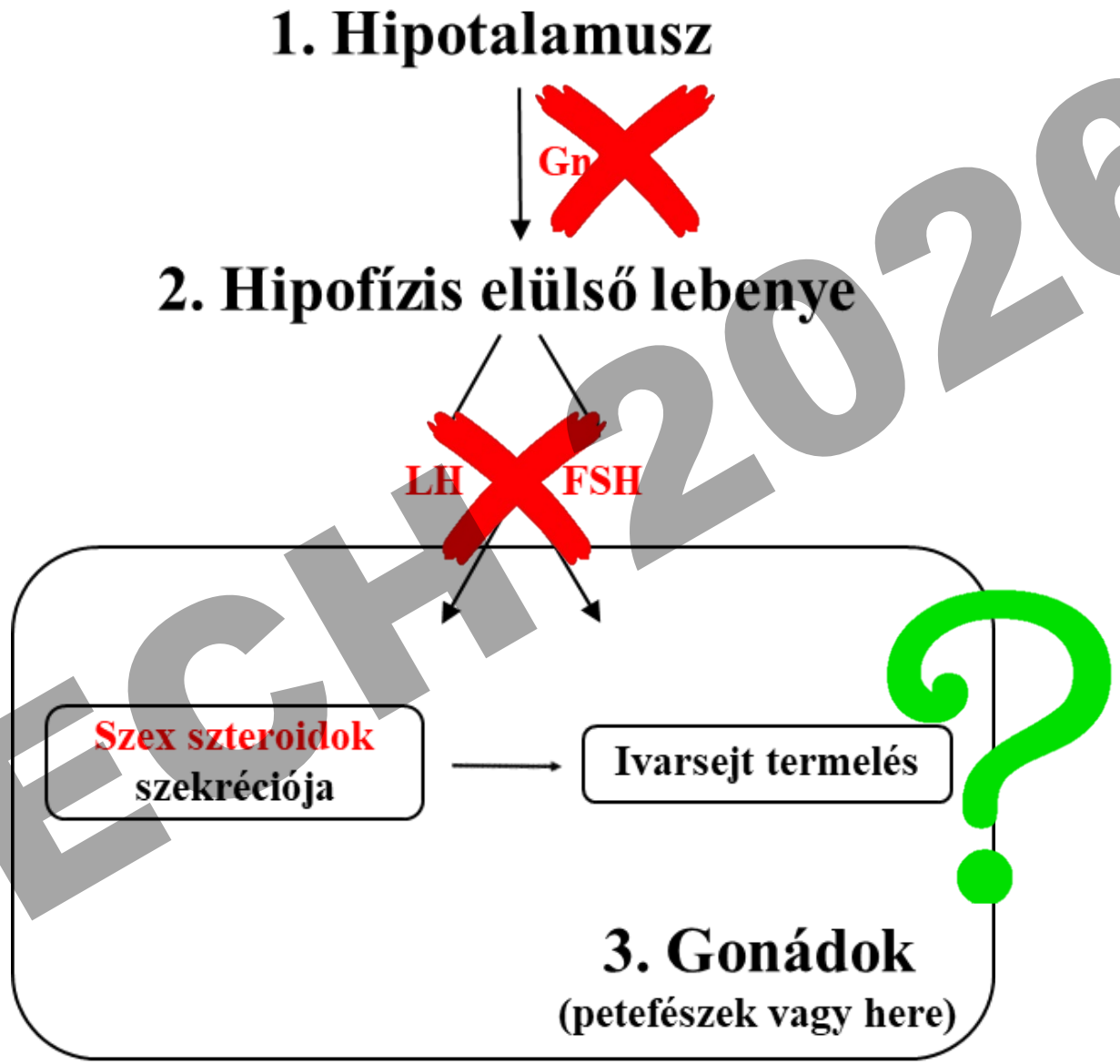
Expresszió és ligand-receptor próbák



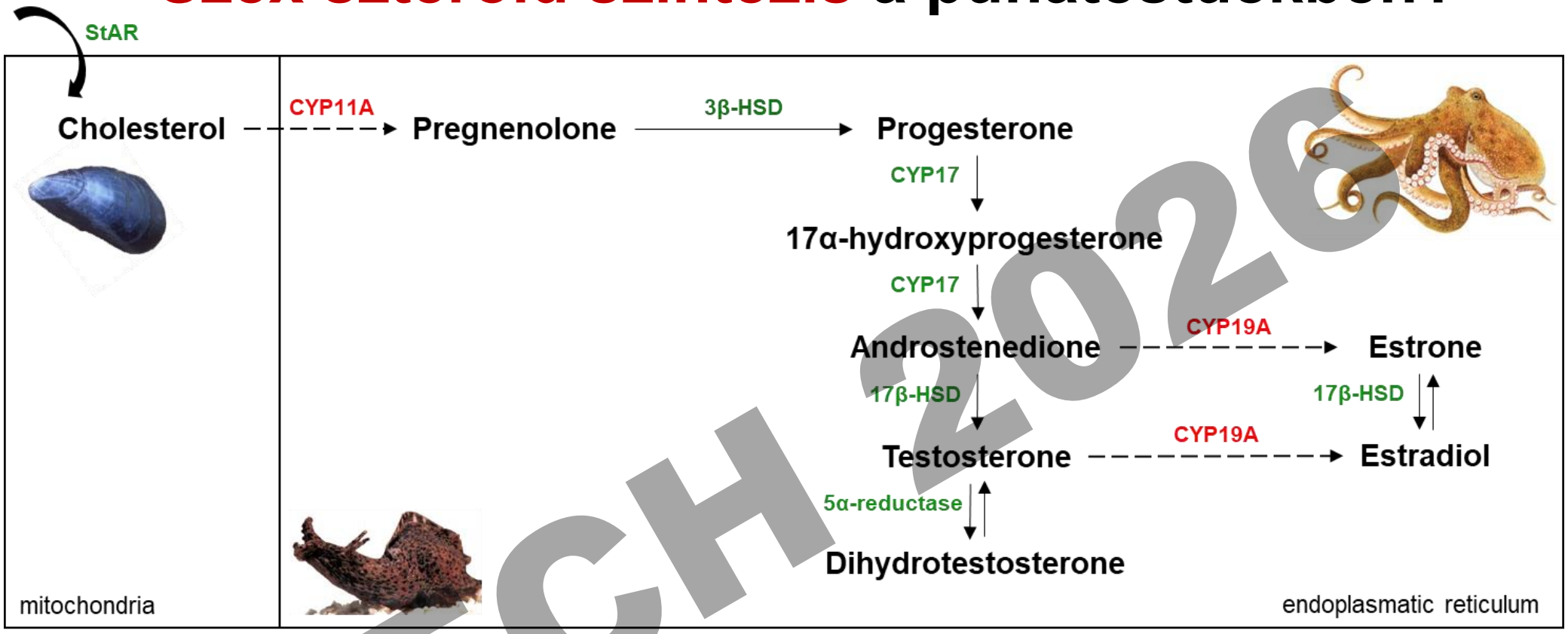
PECH 2

A puhatestűek GnRH szignálrendszere valójában CRZ szignálrendszer!!

Fodor et al. 2024. *Gen Comp End* 357:114594


1. Hipotalamusz
Gn
2. Hipofízis elülső lebenye
LH
FSH
Szex szteroidok
szekréciója
Ivarsejt termelés
3. Gonádok
(petefészek vagy here)
?
PECH2026

Szex szteroid szintézis a puhatestűekben?



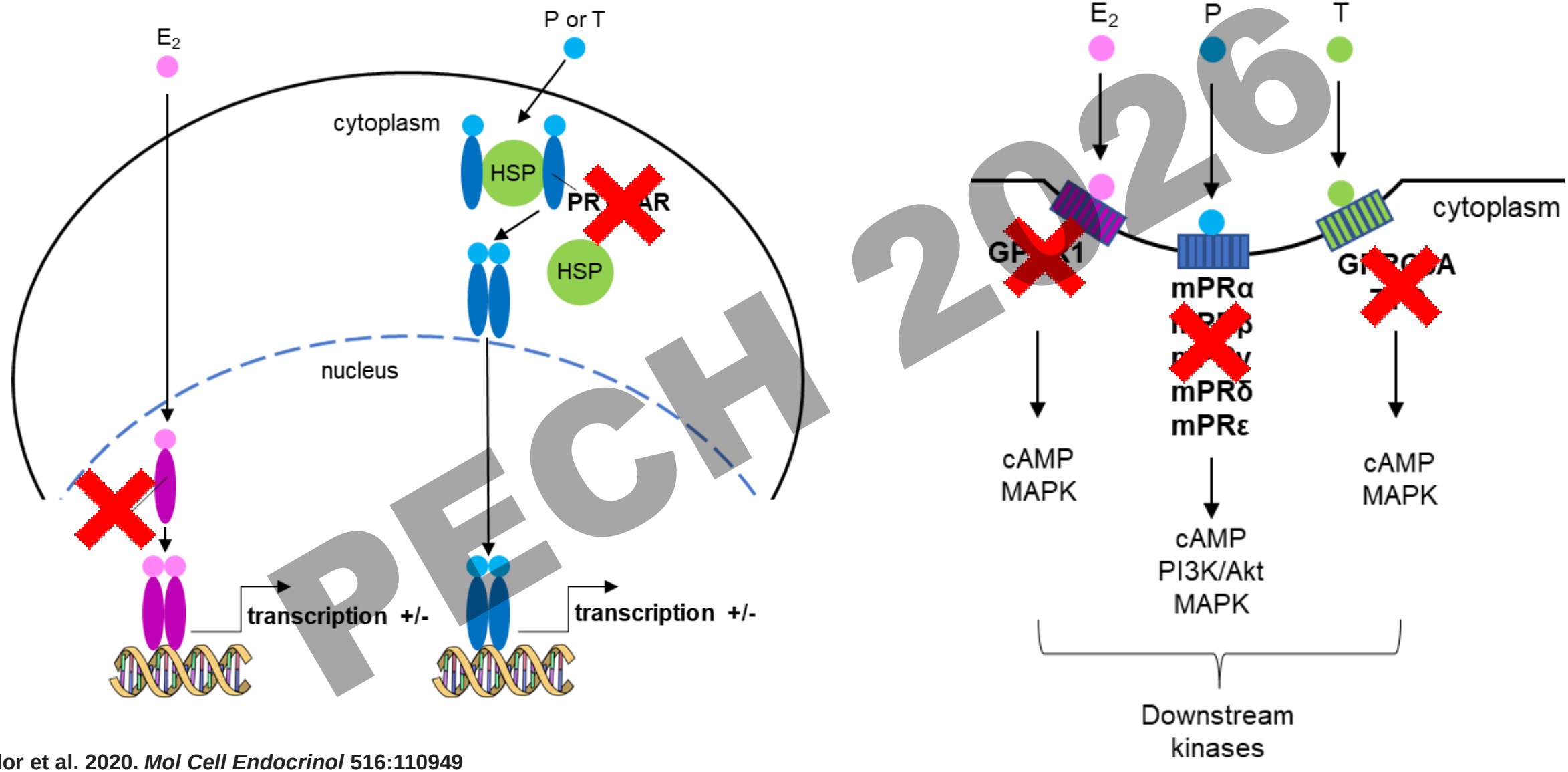
PECH 2026

A gerincesek szex szteroid-szintézisében részt vevő
kulcsenzimek homológjai hiányoznak a puhatestűekből.

Nem található meg egy gerinces szex szteroid szintézishez hasonló útvonal a puhatestűekben

Fodor et al. 2020. *Mol Cell Endocrinol* 516:110949
Fodor et al. 2021. *Malacologia* 64:69-77

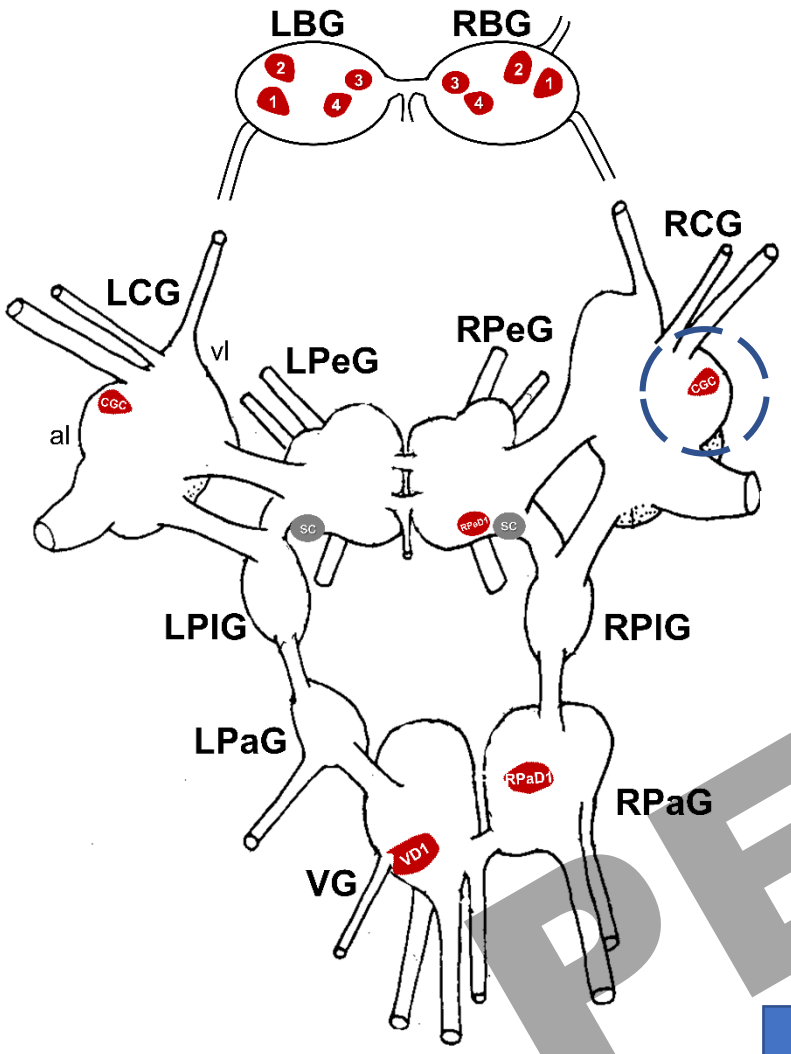
Specifikus szex szteroid receptorok a puhatestűekben?

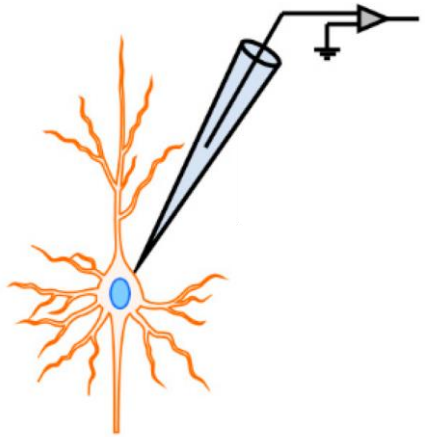


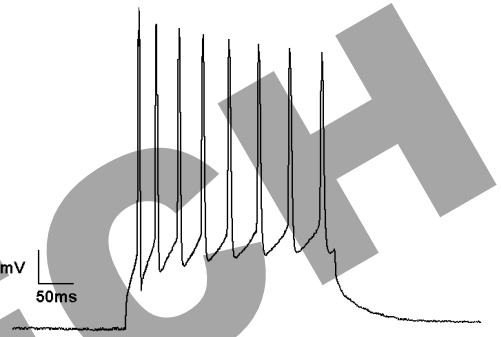
PECH 2026

Fodor et al. 2020. *Mol Cell Endocrinol* 516:110949
Fodor et al. 2021. *Malacologia* 64:69-77
Fodor et al. 2024. *Front Endocrinol* 15:1458422

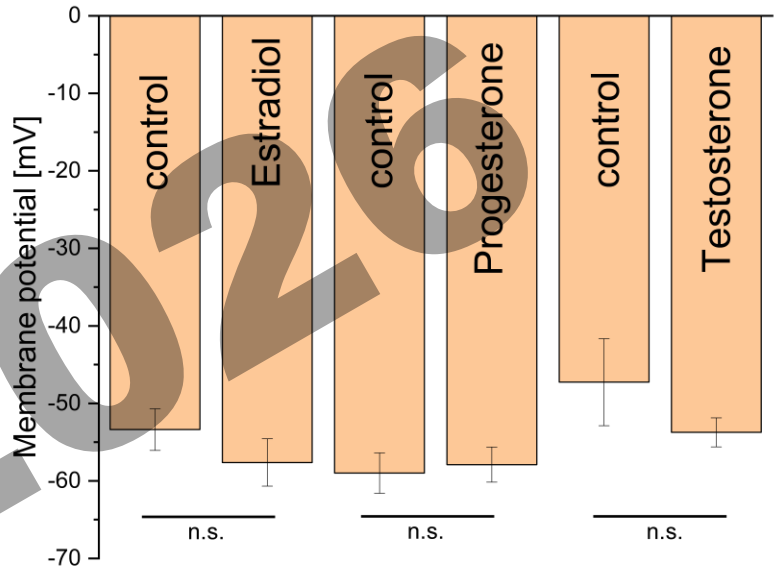
Membrán receptorok további vizsgálata: Elektrofiziológia

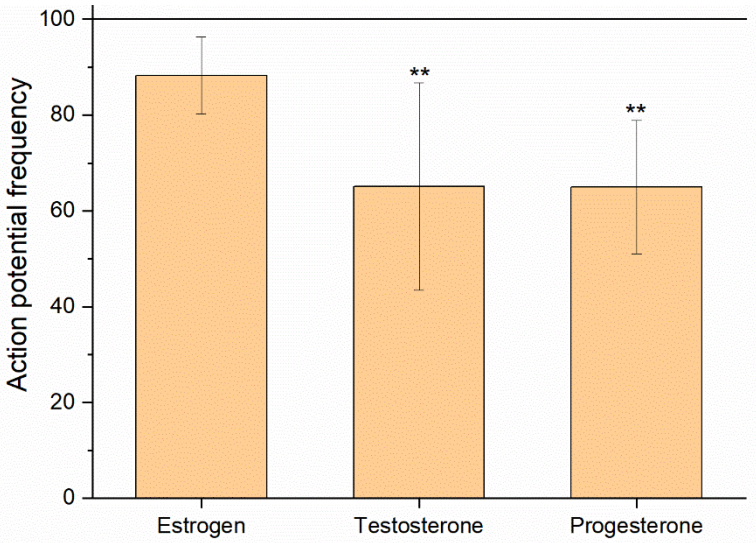






Intracelluláris elvezetés





Nem specifikus membrán receptorok (GPCR)

PÉCH 2026

Membrán receptorok további vizsgálata: Org OD 02-0

frontiers | Frontiers in Endocrinology

TYPE Original Research
PUBLISHED 10 March 2023
DOI 10.3389/fendo.2023.1125962

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Rachida Geunnoun,
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), France

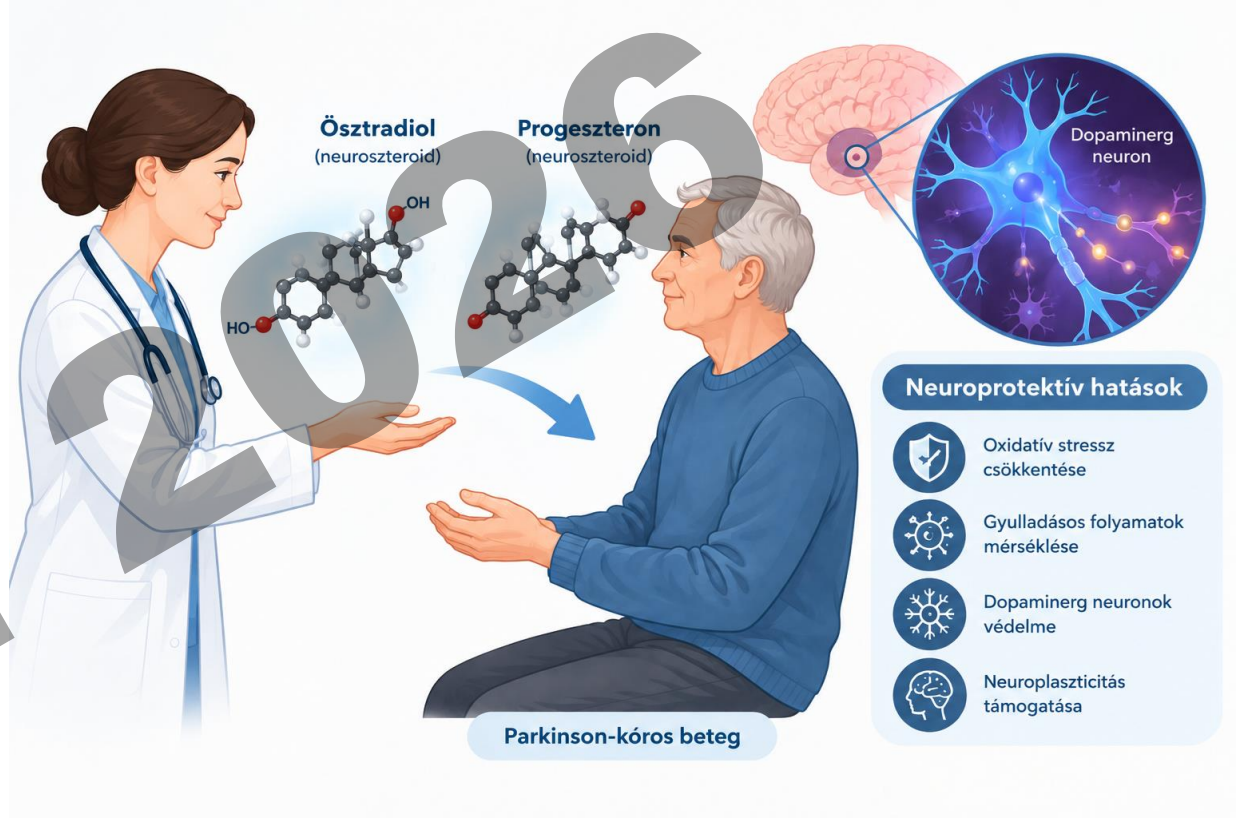
REVIEWED BY
Ignacio Camacho-Arroyo,
National Autonomous University of Mexico, Mexico
Meharvan Singh,
Loyola University Chicago, United States
Hubert Vaudry,
Université de Rouen, France

*CORRESPONDENCE
Luca F. Castelnovo
Luca.Castelnovo@utexas.edu
Peter Thomas
Peter.Thomas@utexas.edu

Progesterone exerts a neuroprotective action in a Parkinson's disease human cell model through membrane progesterone receptor α (mPRα/PAQR7)

Luca F. Castelnovo* and Peter Thomas*

Marine Science Institute, The University of Texas at Austin, Port Aransas, TX, United States

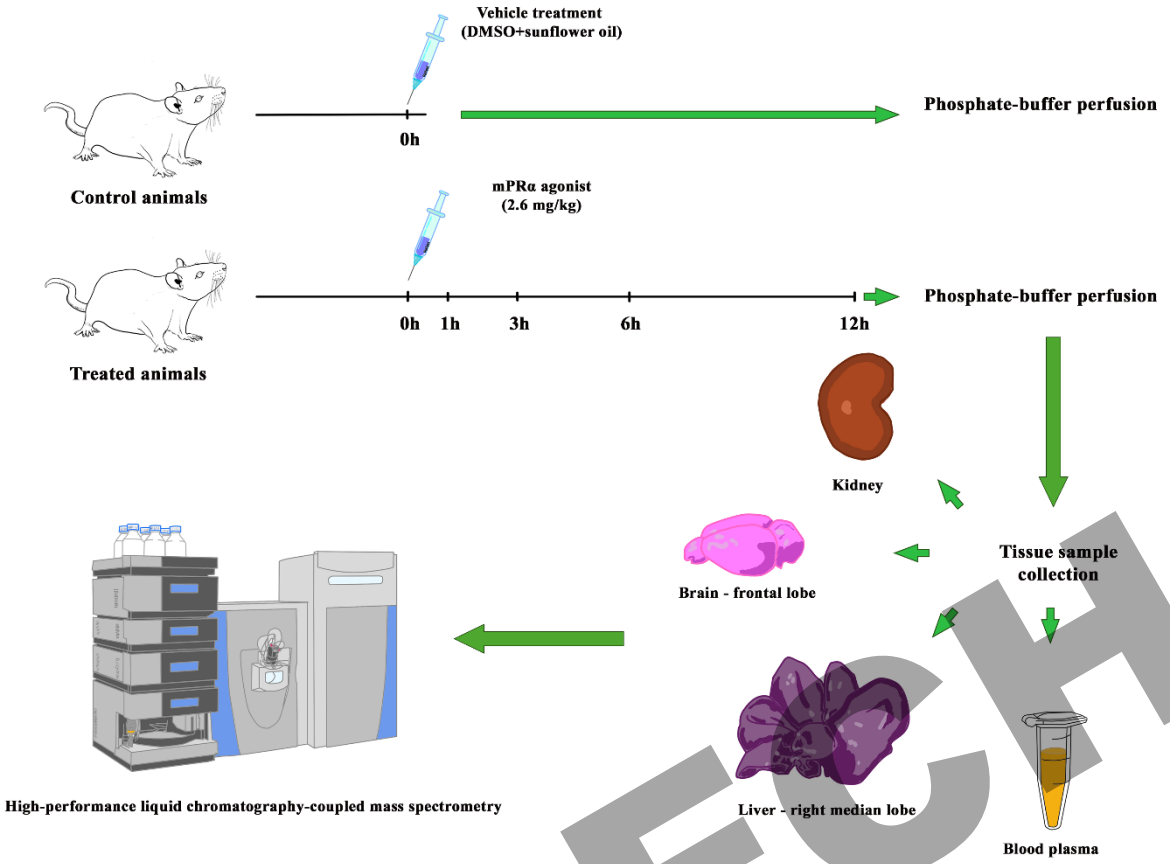


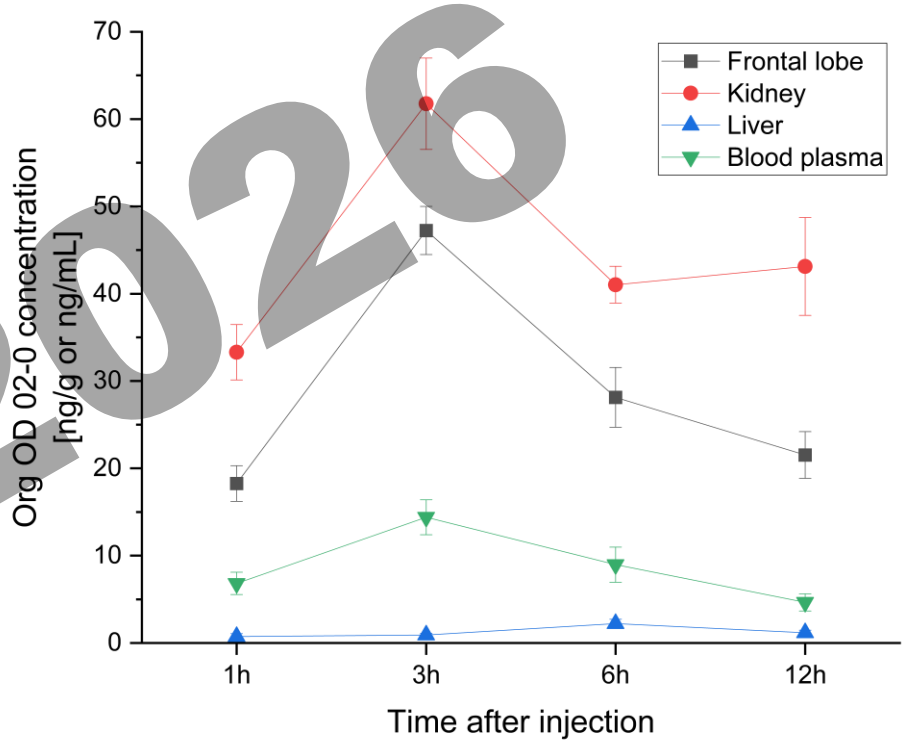
PECH 2026

A szelektív nPR agonista promegestone (R5020) **hatástalan,**
viszont a szelektív mPRα agonista Org OD 02-0 (10-eténil-19-norprogeszteron)
neuroprotektív hatást fejt ki humán Parkinson-kór sejt modellben.

mPRα ígéretes célpont lehet a PD megelőzésére és kezelésére irányuló terápiás stratégiák fejlesztésében.

Membrán receptorok további vizsgálata: Org OD 02-0





PECH 2026

Az Org OD 02-0 szisztémás adagolást (szubkután; 2.6 mg/kg) **követően átjut a vér-agy gáton és farmakológiailag releváns koncentrációt ér el a központi idegrendszerben**

Potenciális szerep PD terápiában



Kovács & Schmidt et al. 2026. Front Endocrinol 17:1870020

Összefoglalás

1) Egyértelműen igazoltuk, hogy **a puhatestűek és a gerincesek neuroendokrin rendszere alapvetően különbözik egymástól**.

2) Jelentősen hozzájárultunk **a gerinctelen neuroendokrinológia új szemléletéhez**, amely szakít a korábbi, gerinceskőzpontú megközelítéssel.

3) Hozzájárultunk az állatok reprodukciójának szabályozásáért felelős **neuroendokrin rendszer evolúciójának mélyebb és pontosabb megértéséhez**.

4) Rávilágítottunk **a membránreceptorok vizsgálatának jelentőségére**, mivel ezek egyrészt kulcsszerepet tölthetnek be az állati evolúció során kialakult jelátviteli mechanizmusokban, másrészt klinikai szempontból is jelentős terápiás célpontokat jelenthetnek.



PECH 2026


Köszönjük a figyelmet!
PECH 2026