



Szent-Györgyi Albert előadás-sorozat „Albert Szent-Györgyi Lectures”

Molekuláris élettudományi előadás-sorozat az ELTE TTK és az MTA TTK közös szervezésében

Szent-Györgyi Albert neve és munkássága minden magyar kutató számára példa, hiszen munkájával bizonyította, hogy hazánkban is lehet akár Nobel-díjjal elismert kutatásokat végezni. A szakterületén dolgozó kutatók többsége számára egyértelmű, hogy ő kiemelkedő magyar biokémikus és fehérjekutató volt, ezért egy élettudományi tárgyú szakmai előadás-sorozat méltán viselheti a nevét.

Szent-Györgyi Albert az Eötvös Loránd Tudományegyetem jogelődjének professzora volt 1945 és 1947 között. Mi, az egyetemen dolgozó „örökösök” szívesen látnánk, ha egyetemünk életében – a Természettudományi Kar Gömbaulájában található emléktáblán túl – a neve és szelleme gyakrabban lenne megidézve. Ezért a nevével fémjelzett előadás-sorozatot 2011-ben – a jelen írás szerzőinek kezdeményezésére létrejött Open Laboratory of Protein Science, „egy olyan, Szent-Györgyi Albert szellemiségének jegyében fogant keretrendszer, amelyet a fehérjetudomány iránt érdeklődő kutatók töltenek meg tartalommal” elindította.

Az előadás-sorozat célja, hogy a magyar kollégák és diákok világhírű kutatóktól hallhassanak a természettudományok, s ezen

belül a fehérjetudományok szépségeiről, legfrissebb szakmai eredményeiről. Eddig közel két tucat előadót hívtunk meg, közülük két nevet emelünk ki: James Spudich Lasker-díjas és Kenneth Holmes Gabor-díjas kutatók tartottak nagyszerű előadásokat. Felbuzdulva az MTA Természettudományi Kutatóközpont megalakulásán és az ELTE Természettudományi Kar szomszédságába költözésén, a „TTK²” mottó jegyében, a Perczel András által vezetett MEDinPROT akadémiai program támogatásával, most új erőre kapott az előadás-sorozat. (A 2015 első félévének előadói listáját a beszámoló végén közöljük, az előadás-sorozatról pedig a MEDinPROT honlapján (<http://medinprot.chem.elte.hu/hu/>), az ELTE és az MTA hírei között lehet olvasni.)

A két TTK és az ELTE Hallgatói Alapítvány támogatásával szeretnénk az előadás-sorozatot hosszabb távon is fenntartani, olyan hagyományt teremtve, amellyel Szent-Györgyi Albert emlékét aktív kutatóként úgy ápoljuk, hogy a világ legfontosabb molekuláris élettudományi kutatásaiból hónapról hónapra egy-egy izgalmas témát egy-egy kiváló előadó segítségével hozunk el Budapestre.

A Szent-Györgyi Albert előadás-sorozat korábbi előadói (2011 és 2014 között)

1. **William Lehman** (Boston University, USA): Structural Basis for Troponin-Tropomyosin Regulation of Muscle Contraction
2. **Tompa Péter** (MTA Enzimológiai Intézet és Structural Biology Research Center, Vrije Universiteit Brussel): Merre tart a szerkezeti rendezetlenség kutatása?
3. **Tóth Judit** (MTA Enzimológiai Intézet, Prima Primitissima-díjas): Az U-DNS világból a T-DNS világba történő átmenet tettenérése enzimkinetikán keresztül
4. **Florian Hollfelder** (Department of Biochemistry, University of Cambridge): Multiple Catalytic Promiscuity: Towards Rules and Tools
5. **Sophie Jackson** (Department of Chemistry, University of Cambridge): A Tangled Problem: The Structure, Function and Folding of Knotted Proteins
6. **Csermely Péter** (Simmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet): Fehérjeszerkezet-hálózatok csoportjai és különleges helyzetű részei
7. **Stephen C. Kowalczykowski** (University of California, Davis): Single-Molecule Imaging of DNA Helicases and Motor Proteins
8. **John R Helliwell** (School of Chemistry, University of Manchester, UK): Why does a lobster change colour on cooking?
9. **John Sparrow** (Department of Biology, University of York): What can we learn from the development of flight muscle
10. **Yuji Goto** (Institute for Protein Research, Osaka University): The role of supersaturation in aberrant protein aggregation
11. **Andreas Bender** (University of Cambridge, Department of Chemistry): Computational Approaches to Polypharmacology and Mode-of-Action Analysis
12. **Kenneth Holmes** (Max Planck Institute for Medical Research, Heidelberg): The structural basis of muscle contraction
13. **James Spudich** (Department of Biochemistry, Stanford University): One path to understanding energy transduction in biological systems, and where do we go from here?
14. **Lukáš Židek** (Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno): Molecular motions of disordered proteins and other flexible molecules probed by spectral density mapping
15. **Pósfai György** (MTA SZBK Biokémiai Intézet): Szintetikus biológia: az Escherichia coli baktérium egyszerűsítése
16. **Bob Lazarus** (Genentech Inc., San Francisco): Protein Engineering of Zymogen Activators and Protease Inhibitors: Targeting HGF/Met and BACE1



A Szent-Györgyi Albert előadás-sorozat 2015-ös meghívottjai

2015. január 21.

Harald Schwalbe (Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt): Understanding dynamic layers of cellular information transfer

2015. február 11.

Gregers Rom Andersen (Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University): Structural insight into the mechanism of complement activation through a hybrid approach of crystallography and small angle X-ray scattering

2015. április 8.

Stephen Mann (Professor of Chemistry, University of Bristol): System of Creation: the Emergence of Life from Non-living Matter

2015. május 6.

Toby Gibson (Team Leader, EMBL, Heidelberg): In-complex molecular switching: The need to address complexity in cell regulation

2015. május 20.

Kunos György (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIH): A perifériás endokannabinoid rendszer szerepe az anyagcsere-szabályozásban és azzal kapcsolatos betegségekben

2015. június 17.

Tony Kossiakoff (Department of Biochemistry & Molecular Biophysics, Univ. Chicago): Modifying biological function using conformational trapping by in vitro evolved antibodies
Az előadók és az előadások rövid összefoglalóit a jövőben igyekszünk a teljes magyar kémikus, biokémikus és az élettudományok iránt érdeklődő kollégák számára hozzáférhetővé tenni a Magyar Kémikusok Lapjában és a Magyar Biokémiai Egyesület elektronikus folyóiratában, a Biokémiában is.

Nyitrai László

tanszékvezető egyetemi tanár, ELTE TTK Biokémiai Tanszék,

Perczel András

egyetemi tanár, az MTA levelező tagja, ELTE TTK Kémiai Intézet,

Buday László

igazgató, az MTA levelező tagja, MTA TTK Enzimológiai Intézet

Előadás-beszámoló

Harald Schwalbe (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main):

„Understanding dynamic layers of cellular information transfer”



Harald Schwalbe a Frankfurter Egyetemen szerzett vegyész diplomát, majd 1993-ban PhD-fokozatot. Posztdoktor volt Oxfordban, Chris Dobson professzor kutatócsoportjában, utána éveket dolgozott junior professzorként az MIT-n. 2002-ben nevezték ki professzorrá a frankfurter Goethe Egyetemen, amely a világ első 100 egyeteme közé tartozik. 2003-tól 2008-ig a Biokémiai, Kémiai és Gyógyszerészeti Tanszék és a „Biomolecular Magnetic Resonance”

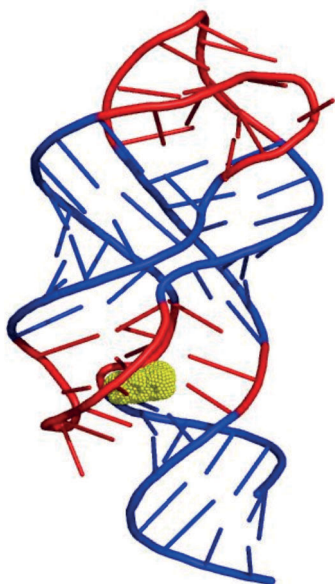
centrum (BMRZ) vezetője is volt. Jelenleg az Egyetem és a Max Planck Intézet által közösen működtetett interdiszciplináris „Cluster of Excellence Frankfurt Macromolecular Complexes” vezetőtestületének tagja, és egy több mint 30 fős kutatócsoport irányítója. 2000-ben Karl Winnacker-díjas volt, 2014-ben a Kassel Alapítvány az Év Kutatójává választotta. A BMRZ kutatási lehetőségeit jelzi, hogy jelenleg 14 folyadék- és 2 szilárd-fázisú NMR és 4 ESR spektrométert használhatnak az ő irányításával a kutatók.

Fő érdeklődési területe a fehérjék nagy felbontású szerkezet-

funkció vizsgálata, a transláció és a polipeptidlánc feltekeredése (folding), a fehérjeszerkezet dinamikája, DNS-fehérje komplexek szerkezete, az RNS-alapú riboswitch molekulák szerkezete és működése. A módszertani megközelítés elsősorban az NMR-spektroszkópia innovatív használatán alapszik, de a kémiai biológia számos új módszerét is széles körben alkalmazzák (pl. fotolabilis, fehérje- és RNS-ligandum „caged” molekulák szintézise).

A Szent-Györgyi Albert előadás keretében Schwalbe professzor két olyan kutatási területről számolt be, amely arra példa, hogy a sejtszintű információtranszfer két alapszintjére, a transzkripcióra és a translációra is jellemző a dinamikus szabályozás. Az első téma a „riboswitch”-nek nevezett RNS-molekulák szerkezetéről és működéséről szólt. Ezeket, a génkifejeződést fehérjék közreműködése nélkül szabályozó (elsősorban baktériumsejtekre jellemző), az ún. RNS-világ létrehozásához közvetett bizonyítékot szolgáltató szerkezeteket a 2000-es évek legelején fedezték fel. A riboswitch egyes mRNS-ek olyan térszerkezettel bíró szabályozó része (az 5'-vég egy-kétszáz nukleotidból álló régiója, az ún. aptamer domén), amelyhez egyes metabolitok specifikusan kötődnek, allosztérikusan megváltoztatják a régió konformációját, s ezzel mintegy ki-be tudják kapcsolni az adott gén expresszióját, a transzkripció vagy a transláció szintjét.

Az előadáson egy transzkripció szintű (a *Bacillus subtilis* baktériumból származó), guaninra és hipoxantinra érzékeny riboswitch (*xpt-pbuX*) vizsgálatáról hallhattunk. Ez a szabályozó



Guanin riboswitch
(a guanint pontozott felszín
jelzi; pdb:3RKF)

elem, ha a sejtben elegendő purin található, gátolja a purinbioszintézisben szerepet játszó gének transzkripcióját az RNS-polimeráz számára transzkripció terminációs szignálként szolgáló mRNS szerkezet kialakulásán keresztül. (A terminátor-szekvencia egy önmagával bázispárosodni képes RNS régió, aminek a kialakulása után az RNS-polimeráz működése leáll és levál a DNS templátról.) Az új eredmények azt az elképzelést vetik fel, hogy a riboswitch nem két, egymást kizáró „be- és kikapcsolt” konformációban létezik, hanem ligandumtól függetlenül e kétféle szerkezeti állapot, a „kikapcsolt” terminátor és a „bekapcsolt” antiterminátor termodinamikai egyensúlyban van egymással. (Az antiterminátor szekvencia egy alternatív bázispárosodó régió, aminek a kialakulása nem befolyásolja az RNS-polimeráz működését, tehát ha az mRNS-en ez a szerkezet alakul ki, a transzkripció tovább folyik.) A szabályozás úgy valósul meg, hogy a purin ligandum hiányában a növekvő mRNS lánc „eleje” antiterminátor szerkezetet vesz fel, s csak olyan lassan alakul át a stabilabb terminátor szerkezetté (mintegy kinetikai csapdába esik), ami alatt az RNS-polimeráz áthalad a terminátor-szekvencián, s a gén(ek) átírása folytatódhat. Ugyanakkor purin-„bőség” esetén a ligandum-kötés hatására az aptamer-domén stabilizálódik, az antiterminátor szerkezet kialakulása visszaszorul, a terminátor szerkezet viszont két nagyságrenddel gyorsabban alakul ki, vég-

ső soron tehát génrepresszió következik be. Tehát a szabályozás a kétféle szerkezeti állapot dinamikáját szabályozza, a genetikai „döntést” (be- vagy kikapcsol a gén) a ligandumkötés és az RNS térszerkezet átalakulásának (refolding) kinetikája határozza meg.

Az előadás második részében egy igen izgalmas új, a szerendipitás körébe tartozó felfedezésről számolt be Schwalbe professzor (az angol „serendipity” kifejezést a meglepő, véletlen felfedezésekre használják). *In vitro* riboszómaalapú fehérjeszintetizáló rendszerek optimalizálásán dolgoztak, mely kutatás része volt a genetikai kód degeneráltságából adódó fajszintű kodon- (bázishármas) használat figyelembevétele. A szinonim bázishármasok ugyanazt az aminosavat kódolják, ennek ellenére arra a meglepő eredményre vezettek a kísérletek, hogy a különböző kodont tartalmazó mRNS-ek translációjának a kinetikája, a megszülető, azonos szekvenciájú naszcens polipeptidláncok feltekeredése és végső soron a működőképes fehérje térszerkezete eltérő lett. A példafehérje az emberi szemlencse egyik fő komponense, a gamma-B krisztallin két szinonim kodont tartalmazó változata volt. A két szerkezet különbségére 2D-NMR spektroszkópia és *in vitro* proteázrezisztencia vizsgálatok mutattak rá, miközben az azonos szekvenciájú variánsok cisztein oxidációs állapotai (diszulfid-mintázata) is eltérőek voltak. A szerkezeti különbség okaként azt feltételezik, hogy transláció lokális és globális sebessége is megváltozik a nukleotid-szekvencia különbözősége folytán, ami elsősorban a ko-transzlációs feltekeredési útvonalak (a riboszóma „szülőcsatornájából” kikerülő, az N-terminális végétől növekedő polipeptidlánc általában azonnal elkezdi feltekeredni) megváltoztatásán keresztül befolyásolja a fehérje konformációját. Ez az eredmény felveti azt a lehetőséget is, hogy a csendes mutációknak, a gének kódoló régióját érintő SNP-knek (a „snip”-ek egy nukleotid pozíciót érintő polimorfizmusok) is lehetnek a fehérjék térszerkezeti változásán keresztül megvalósuló hatásai – ám jelenleg ilyen biológiai példát még nem ismerünk.

Nyitray László

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Biokémiai Tanszék

Gregers Rom Andersen

(Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University):

„Structural insight into the mechanism of complement activation through a hybrid approach of crystallography and small angle X-ray scattering”

A Szent-Györgyi Albert előadásorozat február 11-i előadója Gregers Rom Andersen professzor volt Dániából, az Aarhusi Egyetem Molekuláris Biológiai és Genetikai Tanszékéről. Andersen professzor kutatási témája a komplementrendszer szerkezeti biológiája. Az aarhusi laboratórium a világ egyik vezető műhelyének számít ebben a témában; ezért szerencsésnek mondhatjuk magunkat, hogy már több éve eredményes együttműködést folytatunk a dán kutatókkal.

A komplementrendszer egy kb. 40 fehérjemolekulából álló proteolitikus kaszkárendszer, amely a természetes immunitás egyik

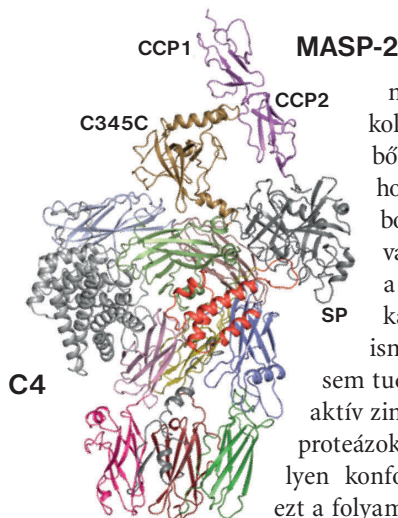
legfontosabb effektor mechanizmusát testesíti meg. A komplementrendszer mintázatfelismerő molekulái által képes felismerni a szervezetünkre veszélyt jelentő struktúrákat (pl. baktériumok, vírusok, rákos sejtek, apoptotikus sejtek), és egy proteolitikus kaszkáreakció révén azokat megsemmisíti, illetve eltávolítja a keringésből. A komplementrendszer az egyik legelső védelmi vonalat képezi testünkben a fertőzések ellen. A komplementrendszert még a 19. század végén fedezték fel, és ebben a magyar Fodor Józsefnek, a Budapesti Tudományegyetem Közegészségügyi Intézete professzorának, úttörő szerepe volt. A komple-



mentrendszer azóta is az immunológusok, biokémikusok és a fehérjetudománnyal foglalkozó szakemberek egyik kedvenc kutatási témája; hiszen az már önmagában is lenyűgöző, hogy egy pusztán fehérjemolekulákból álló rendszer ennyire komplex életani funkciókat lásson el szabályozott módon.

A komplementrendszer kutatásának új lendületet adott a szerkezeti biokémiai módszerek (röntgenkristallográfia, NMR, elektronmikroszkópia stb.) elterjedése az utóbbi évtizedekben. Számos komplementfehérje térszerkezetét határozták meg, amiből fontos következtetéseket lehetett levonni a rendszer működési mechanizmusára nézve. Nagy kihívást jelent azonban azoknak a nagyméretű multimolekuláris komplexeknek a tanulmányozása, amelyek nem, vagy csak nagyon nehezen kristályosíthatók a flexibilis szerkezetüknek köszönhetően. Andersen professzor előadásában elsősorban ilyen komplex struktúrákról beszélt. Nemrégiben, kutatócsoportunkkal együttműködésben, megoldották a komplementaktiválás ún. lektin útjában fontos szerepet játszó MASP-2 (MASP=mannózkötő lektinhez kapcsolódó szerin-proteáz) szerin-proteáz és nagyméretű fehérjeszubsztrátja, a C4, közötti enzim-szubsztrát komplex térszerkezetét. A MASP-2, hasonlóan a legtöbb szérumban található proteázhoz, multidomén struktúrával rendelkezik. A katalitikus aktivitást hordozó szerin-proteáz (SP) doménhez több nemkatalitikus domén is kapcsolódik. A MASP-2-C4 komplex szerkezete rávilágít a nemkatalitikus domének szerepére: míg a proteáz domén a hasítandó peptidkötést tartalmazó fehérjelánchoz kapcsolódik a C4 molekulán, addig a nemkatalitikus CCP (complement control protein) domének a C4 molekula távolabbi C345C doménjével alkotnak kölcsönhatást (ábra); ezzel nagymértékben megnövelve a proteáz hatékonyságát és specificitását. A multidomén proteázok tehát specifikus funkciójukat a különböző domének együttműködése révén látják el.

Tudjuk azonban, hogy a MASP-2, hasonlóan a többi komplement proteázhoz, hatását nem izoláltan fejt ki, hanem a mintázatfelismerő molekulákkal alkotott komplexein keresztül. A mintázatfelismerő molekulák a proteázot a veszélyszignált hordozó struktúrákhoz (pl. baktériumsejt felszíne) kapcsolják, ahol a proteáz elindíthatja a sejt megsemmisítéséhez vezető kaszkádfolya-



C4

matot. A mintázatfelismerő molekulák (C1q, mannózkötő lektin: MBL, fikolinok) globuláris doménekből és az azokhoz kapcsolódó hosszú kollagénszerű szárból állnak. Kevés információval rendelkezünk arról, hogy a szerin-proteázok hogyan kapcsolódnak a mintázatfelismerő molekulákhoz, és azt sem tudjuk, hogy a kezdetben inaktív zimogén formában jelen lévő proteázok hogyan aktiválódnak, milyen konformációváltozások kísérik ezt a folyamatot. Andersen professzor előadásában ismertette legújabb eredményeit a lektin út iniciációs komplexének szerkezetével és az aktiválódás mechanizmusával kapcsolatban. A vizsgált iniciációs komplex egy tetramer felépítésű MBL molekulából és egy MASP-1 proteáz dimerből állt. A komplex szerkezetének tanulmányozására kisszögű röntgenszórást és elektronmikroszkópiát alkalmazott. Eredményei alapján azt a következtetést vont le, hogy az MBL-MASP komplexek aktiválódása a komplexek között történik, amikor azok egymáshoz közel lekötdönek az aktivátor felszínére és a szomszédos komplexeken lévő szerin-proteázok kölcsönösen felaktiválják egymást. E mechanizmus szerint a proteázok aktiválódásához nincs szükség nagymértékű konformációváltozásra a komplexeken belül. Ez a mechanizmus éles ellentétben áll a komplement klasszikus útjának hasonló felépítésű iniciációs komplexének, a C1 komplexnek, az aktivációs modelljével, ahol a feltételezés szerint, a zimogének a komplexen belül nyerik el aktív szerkezetüket jelentős konformációváltozás kíséretében. Jelenleg nagy verseny zajlik a komplement kutatással foglalkozó szerkezeti-biokémia laboratóriumok között a C1 komplex szerkezetének és aktivációs mechanizmusának felderítésére.

Gál Péter

MTA TTK Enzimológiai intézet

Májusi előadások

2015. május 6. szerda, 16.00

Toby Gibson (Heidelberg, Németország): „In-complex molecular switching: The need to address complexity in cell regulation”



2015. május 20. szerda, 16.00

Kúnos György (Bethesda, Amerikai Egyesült Államok): „A perifériás endokannabinoid rendszer szerepe az anyagcsere-szabályozásban és azzal kapcsolatos betegségekben”



Az előadások helyszíne: MTA TTK Kisterem • 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.