

## **A magasabb rendű fehérjeszerveződések elmosódott szerkezeti világa**

### *Bevezető gondolatok – a determinisztikustól a sztochasztikus felé*

A fehérjéről kialakult klasszikus elképzelés szerint működésük alapfeltétele a stabil, háromdimenziós szerkezet kialakulása, mely meghatározza egy adott biológiai aktivitás létrejöttét. Az utóbbi fél évszázadban több mint 100 000 fehérjestruktúrát határoztak meg, melyek megerősítették, hogy a fehérje szekvenciája és működése között determinisztikus összefüggés van. Számos fehérje rendelkezik azonban ismétlődő egységekből álló, alacsony információtartalmú szakaszokkal, melyek nem képesek szabályos szerkezetek kialakítására. Ezek a szekvenciák ugyanakkor fontos regulációs feladatokat látnak el, például a genetikai információ átadása során. Az utóbbi évek eredményei alapján ugyanakkor világossá vált, hogy az alacsony információtartalmú fehérjeszakaszok gyakran egymáshoz nagy számban, gyenge kölcsönhatások által kapcsolódva látják el funkciójukat, ezért működésük egyszerű szerkezeti magyarázat alapján nem értelmezhető. A kérdés tehát, hogy milyen fizikai elvek vezérlik a fehérjék önszerveződéseinek képződését, normális aktivitását és patológiás átalakulásait.

### *A fehérjék önszerveződéseinek típusai*

Az amiloidok és prionok a legjobban ismert magasabb rendű fehérjeszerveződések. Ezeket a szabad állapotban egységes struktúrával nem rendelkező fehérjeszakaszok feltekeredése hozza létre oly módon, hogy a kölcsönható elemek egy nagyon szorosan illeszkedő  $\beta$ -cipzárszerkezetet hoznak létre. A nagymértékű kooperativitás miatt a felbontás energiagátja igen magas, a folyamat gyakorlatilag megfordíthatatlan. Az amiloidok ugyanakkor normális fiziológias funkciókat is elláthatnak különböző organizmusokban, emberben többek között a nem programozott sejthalál (pl. tumor, gyulladás vagy infarktus) esetén. Ilyenkor a betegséget okozó amiloidokhoz hasonló szerkezeti átalakulás történik, melynek következtében kooperatív kölcsönhatások által egyre növekvő mértékű aggregáció alakul ki.

Számos jelátviteli folyamatban (pl. Wnt útvonal) ellentétes töltésű fehérjedomének fej-láb összekapcsolódásai változatos polimereket, ún. dinamikus szignalizómákat hoznak létre. Ezekben a szabályos szerkezettel rendelkező doméneket képlékeny láncok kapcsolják össze. A dinamikus jelátviteli komplexek gyors össze- és szétszerelődése gyors választ biztosít a környezeti ingerekre, valamint egyfajta minőség-ellenőrző mechanizmust is, mely specifikus jelpályák beindítását egy adott ingerszinthez köti. Különösen fontos ez a megfelelő immunválasz kialakításában, ahol a képlékeny fehérjeasszociátumokat többféle keresztkötés stabilizálja. Hasonló rendszerek mesterségesen is létrehozhatók, melyek a keresztkötések számának növekedésével fázisátmeneten mennek át, és kolloidszerű folyadékcseppeket képeznek.

Az RNS feldolgozásának egyes lépései folyadékcsepp vagy hidrogél állagú fehérjeképződményekben zajlanak, mint például a sejtmagvacska vagy a riboszóma szintézise, az alternatív hasítást végző spliceoszóma létrehozása vagy az mRNS raktározása stressz esetén. A sejtmagba jutást szabályozó sejtmagpórusok nukleoporinjai is hidrogélt alkotnak. Ezeket a képződményeket általában ismétlődő egységeket tartalmazó fehérjeszakaszok hozzák létre, melyek sokféle kombinációban képesek kölcsönhatások kialakítására.

Kérdés, hogy találhatók-e közös jellegzetességek a különböző típusú és biológiai szerepű asszociátumok között.

### *Elmosódott szerkezeti halmazok*

Minden magasabb rendű fehérjeszerveződés szerkezeti változatosságot, statikus polimorfizmust vagy dinamikus rendezetlenséget mutat, és ennek alapján elmosódott (*fuzzy*) szerkezeti halmaznak tekinthető. Ez nyilvánvalóan ellentmond a fehérjéről kialakult determinisztikus elképzelésnek. Növekvő számú kísérleti eredmény támasztja azonban alá, hogy a biológiai partner (fehérje, DNS, RNS) jelenlétében is szerkezeti változatosságot mutató, szabályos struktúrába nem tekeredő fehérjék fontos szabályozó szerepet töltenek be (<http://protdyn-database.org>). E „bolyhos”-nak is nevezett fehérjék működésének előfeltétele éppen strukturális képlékenyséjük, mely külső tényezőkkel könnyen befolyásolható.

A magasabb rendű fehérjeszerveződések aktivitása is hasonló logikán (*fuzzy logic*) alapul. Az amiloidok örökíthető szerkezeti polimorfizmusa különböző biológiai sajátságokat hoz létre. Az amiloidok szorosan illeszkedő, merev központi magját ugyanakkor mozgékony szakaszok szegélyezik, melyek az aggregáció kialakulását és előrehaladását szabályozzák. E szakaszok poszttranszlációs módosításokkal tovább alakíthatók, egy újabb szabályozási szintet biztosítva (például az emlősnekroszómákban).

A polimorfizmus többféle jelátviteli komplexnek is jellegzetes sajátsága. A dinamikus, szabályos szerkezettel nem rendelkező részek olyan kölcsönhatásokat közvetítenek a fehérje egyes részei között, melyek az aggregációt gátolják (autoinhibíciós mechanizmus). Ez az inhibíció egy külső jel hatására, pl. idegen DNS-sel történő kölcsönhatásra megszűnhet, és elindulhat a polimer kialakulása (pl. AIM2 inflammaszóma). Hosszabb rendezetlen szakaszok poszttranszlációs módosításai megindíthatják a polimer lebontását is, mint például a sejtek önmésződésében szerepet játszó p62 autofagoszóma fehérje esetében.

A szerkezeti heterogenitás elengedhetetlen sajátsága a folyadékcseppé vagy hidrogéllé szerveződő fehérjéknek. A rendelkezésre álló szerkezeti mérések mind a FUS transzkripciós aktivátor, mind a magpórusokat alkotó nukleoporinok esetében alátámasztják ezt az elméleti tételt.

### *Az egészségestől a patológiás szerveződésekig*

Az elmosódott szerkezeti halmazok fizikai sajátságait alapvetően a kölcsönható elemek affinitása, száma és az őket összekötő, szerkezetileg heterogén szakaszok sajátságai, elsősorban dinamikája szabja meg. Ezek felhasználásával kvantumkémiai és polimerfizikai alapon levezethetők a különböző fehérjeszerveződések tulajdonságai. Ennek lényeges elemei a következők: 1. a gyenge, általában hidrofób vagy kation-aromás kölcsönhatások; 2. a nagyszámú hasonló kötőelem következtében létrejövő csillagászati számú kombinatív állapot; 3. a képlékeny szakaszok dinamikája, mely egyrészt lehetővé teszi a sokféle elrendeződést, másrészt energetikailag kedvezően járul hozzá a

kötődéshez. A dinamikus szakaszoknak van egy harmadik hatása is, átmeneti (tranziens) kölcsönhatásaik révén növelhetik a kötődés specificitását, orientációját vagy affinitását.

Hogyan indul el ennek alapján egy kóros átalakulás a magasabb rendű fehérjeszerveződésekben? Erre korábban többféle feltételezés született. Az egyik javaslat szerint a patológiás aggregátumokra jellemző szerkezeti elemek már a dinamikus állapotban is jelen vannak, továbbá hasonló kölcsönhatások jellemzik mindkét állapotot. A *Cell*-cikkben felállított egységes elmélet alapján ez az elképzelés cáfolható. A dinamikus fehérjeszerveződések metastabil állapotnak tekinthetők, ahol hasonló intra- és intermolekuláris kölcsönhatások képlékeny fehérjeszakaszok által finoman szabályozott módon cserélődnek ki. A merev aggregátumokra jellemző szerkezeti elemek „kristálycsíráként” viselkednének ebben a környezetben, és jelenlétükben a konverzió visszafordíthatatlanul megtörténne. Pontosan ez történik azon aminosavcserek esetében is, melyek amiloidszerű, fibrilláris struktúrák kialakulásához vezetnek. Ezek a mutációk a folyadékcséppé történő fázisátmenetet lényegesen nem befolyásolják, de megnövekedett hidrofób kölcsönhatásaik és csökkent mozgékonyáguk miatt érzékenyebbek lesznek a konverziót beindító tényezők megjelenésére. Ezekhez a szerveződésekhez bármilyen aggregátumot adva megindul a kóros átalakulás. Ezt a folyamatot poszttranszlációs módosítások a szabályos struktúrával nem rendelkező szakaszok dinamikus állapotának megváltoztatásán keresztül természetesen erősen befolyásolhatják.